

Monogeenista diabetesta aiheuttavan P.Gly292fs *HNF1A*-geenivirheen vaikutus kasvuun

Iina Elfving

Lääketieteen kandidaatti

Helsinki 11.8.2020

Tutkielma

iina.elfving@helsinki.fi

Ohjaaja: Tiinamaija Tuomi, Jarno Kettunen

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

Tiedekunta/Osasto – Fakultet/Sektion – Faculty Lääketieteellinen tiedekunta		Laitos – Institution – Department	
Tekijä – Författare – Author lina Elfving			
Työn nimi – Arbetets titel – Title P.Gly292fs <i>HNF1A</i>-mutaation vaikutus kasvuun			
Oppiaine – Läroämne – Subject Lääketiede			
Työn laji – Arbetets art – Level Syventävä tutkielma	Aika – Datum – Month and year 8/2020	Sivumäärä - Sidoantal - Number of pages 43	
Tiivistelmä – Referat – Abstract <p>MODY-diabetekset ovat yhden geenin virheen aiheuttamia diabeteksen muotoja. Glukoosiaineenvaihdunnan häiriön lisäksi osaan MODY-geeneistä on yhdistetty muita ilmentymiä, kuten munuaisten matala glukoosikynnys, eksokriinisen haiman toimintahäiriö ja vaikutuksia sikiöaikaiseen kasvuun. <i>HNF1A</i>-geeni on yksi monogeenisen diabeteksen aiheuttavista geeneistä ja diabetesta kutsutaan nimellä <i>HNF1A</i>-diabetes tai MODY3. P.Gly292fs on <i>HNF1A</i>-geenin tunnettu patogeeninen alleeli, joka johtaa varhaiseen diabeteksen puhkeamiseen. Tiedossamme on suomalaisia sukuja, joissa tämä geenivirhe on. Syventävien opintojeni tavoitteena oli selvittää, onko geenivirheen kantajien ja heidän ei-kantaja sukulaistensa välillä eroa syntymämitoissa ja kasvussa. Keräsimme kyseiseen sukuun kuuluvilta henkilöiltä heidän kasvutietojaan syntymämitoista aikuismittoihin asti. Mukaan saatiin 214 henkilön kasvutietoja. Vertailimme syntymäpainoa ja -pituutta sekä aikuisiän painoa, pituutta ja painoindeksiä geenivirheen kantajien ja ei-kantajien välillä. Geenivirheen kantajuuden lisäksi jaoimme joukon alaryhmiin sukupuolen ja äidin geenivirheen kantajuuden mukaan. Vertailu suoritettiin IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmalla. Tuloksissa ei tullut esiin johdonmukaisia eroja geenivirheen kantajien ja ei-kantajien kasvun välillä. Alaryhmissä tuli esiin tilastollisesti merkitseviä tuloksia. Geenivirhettä kantaneet tytöt, joiden äideillä ei ollut geenivirhettä, syntyivät tutkituista ryhmistä kevyimpinä ja lyhimpinä. Sitä vastoin geenivirhettä kantaneet tytöt, joiden äideilläkin oli geenivirhe, olivat painavimpia ja pisimpiä tyttövauvoista. Miehistä geenivirheen kantajat olivat aikuisina kevyempiä kuin ei-kantajat. Tuloksista näkyi ennako-odotusten ja aiemman tiedon mukaisesti, että äidin geenivirheen kantajuudella ja diabeteksella oli suurempi vaikutus sikiöiden kasvuun sitä suurentaen, kuin sikiön omalla geenivirheellä. Aikuisiän matalamman painon ajateltiin olevan merkittävältä osin seurausta tiiviimmästä kontaktista terveydenhuollon palveluihin ja kiinnostuksesta terveellisempiin elintapoihin. Tutkimukseni perusteella <i>HNF1A</i>-geenivirheen kantajien kasvussa ei ole selvää eroa terveisiin verrokkeihin nähden, vaikka yksittäisissä alaryhmissä löytyi eroja. Aikuisiässä <i>HNF1A</i>-geenivirheen kantajat olivat ei-kantajia kevyempiä.</p>			
Avainsanat – Nyckelord – Keywords Diabetes, MODY, birth weight, growth, HNF1A			
Säilytyspaikka – Förvaringställe – Where deposited Terkko, Helda			
Muita tietoja – Övriga uppgifter – Additional information			

Sisällys

1 Johdanto.....	2
2 Kirjallisuuskatsaus	4
2.1 Diabeteksen patofysiologia	4
2.1.1. Diabeteksen epidemiologia ja komplikaatiot.....	7
2.1.2 Tyypin 1 diabetes	8
2.1.3 Tyypin 2 diabetes	9
2.1.4 Raskausdiabetes.....	9
2.1.5 LADA-diabetes	10
2.1.6 MODY-diabetes	10
2.4 Kasvu	13
2.4.1 Normaali kasvu.....	13
2.4.2 Kasvuanalyysi	14
2.4.3 Pituuspaino.....	15
2.4.4 Kasvuseula.....	15
2.5 Diabeteksen vaikutus sikiön kasvuun.....	16
3 Tutkimuksen tavoitteet	17
4 Tutkimusaineisto ja menetelmät	18
5 Tulokset	22
6 Pohdinta	31
7 Johtopäätökset.....	36
8 Kiitokset.....	36
Lähdeluettelo	37
Liitteet	39

1 Johdanto

MODY (Maturity-Onset Diabetes of the Young) käsittää joukon yhden geenin mutaatioiden aiheuttamia sairauksia (eli monogeenisia sairauksia), jotka periytyvät autosomissa vallitsevasti ja joihin liittyy diabetes tai hyperglykemia. MODY todetaan tavallisesti nuoruusiässä, ja potilaan suvusta löytyy tyypillisesti muitakin nuorena diabetekseen sairastuneita henkilöitä. Geenivirheen kantajilla on puutteellinen insuliinivaste glukoosiin ja joskus myös eri elinten kehityshäiriöitä [1].

MODY-geenejä tunnetaan useita ja niiden aiheuttamia diabetesmuotoja kutsutaan nykyään aiheuttajageenin tai –proteiinin nimellä, esimerkiksi GCK-diabetes tai HNF1B-diabetes. Yleisimmät MODY-muodot johtuvat glukokinaasia, HNF-1 α :aa ja HNF-4 α :aa koodaavien geenien virheistä [2]. Aiemmin MODY-muodot numeroitiin tunnistamisjärjestyksessä (MODY1, MODY2, MODY3, MODY4 ja MODY5), mutta tästä ollaan luopumassa MODY-geenien määrän lisääntyessä. Nykyisellään tunnetaan jo ainakin 14 MODY-geeniä [3].

Eri MODY-geenien aiheuttama taudinkuva ja ominaispiirteet ovat hyvin erilaisia. Useimmiten heterotsygoottinen mutaatio aiheuttaa vallitsevasti periytyvän MODY-diabeteksen, kun taas joidenkin geenien homotsygoottinen mutaatio johtaa vastasyntyneen diabetekseen (neonataalidiabetes). Joissakin MODY-muodoissa (esim. *PDX1*, *HNF1B* ja *RFX6*) vain osalle mutaation kantajista kehittyy diabetes tai hyperglykemia [1]. Tiettyihin MODY-muotoihin liittyy myös haiman ja munuaisten kehityshäiriöitä (*HNF1A* ja *PDX1*).

Tässä tutkielmassa käsitellään *HNF1A*-geenin mutaatiota, jonka aiheuttama diabetes on tunnettu myös MODY3:na. Botnia-tutkimukseen osallistuneiden *HNF1A*-mutaation kantajien on havaittu syntyneen suurempina kuin ei-kantajien, mutta olevan aikuisina hoikempia (julkaisematon havainto). Tarkkaa syytä tähän ei tiedetä. Munuaisten matala glukoosikynnys ja siten glukoosin erittyminen virtsaan ja siitä edelleen aiheutuva energiahävikki voi olla yksi selittävä tekijä, mutta myös muut aineenvaihdunnan poikkeavuudet ovat mahdollisia. Heillä tiedetään olevan heikentynyt insuliinivaste veren glukoosipitoisuuden nousulle ja insuliinin taas tiedetään olevan merkittävässä roolissa kasvua edistävänä tekijänä. Hypoteesini on, että *HNF1A* vaikuttaa kasvuun insuliininpuutteen kautta. Tavoitteena tutkielmassani on selvittää, vaikuttaako *HNF1A*-mutaatio kasvuun sikiöaikana tai syntymän jälkeen ja verrata erityisesti *HNF1A*-mutaation kantajien ja ei-kantajien pituuspainoa ja sen kehitystä.

Tutkielman rakenne koostuu kirjallisuuskatsauksesta, tavoitteiden ja metodien esittelystä sekä tuloksista ja niiden merkityksen pohdinnasta. Kirjallisuuskatsausosassa

käsitellään diabetesta sairautena yleisellä tasolla ja perehdytään pintapuolisesti sen yleisimpiin alatyyppeihin. Seuraavaksi paneudutaan tutkimuksen aiheena olevan *HNF1A*-geenin toimintaan ja merkitykseen, minkä jälkeen käsitellään lasten ja nuorten kasvua. Viimeisessä osassa kirjallisuuskatsausta yhdistetään aiheet ja käydään läpi *HNF1A*-MODYn vaikutusta lapsen kasvuun ja kehitykseen.

2 Kirjallisuuskatsaus

2.1 Diabeteksen patofysiologia

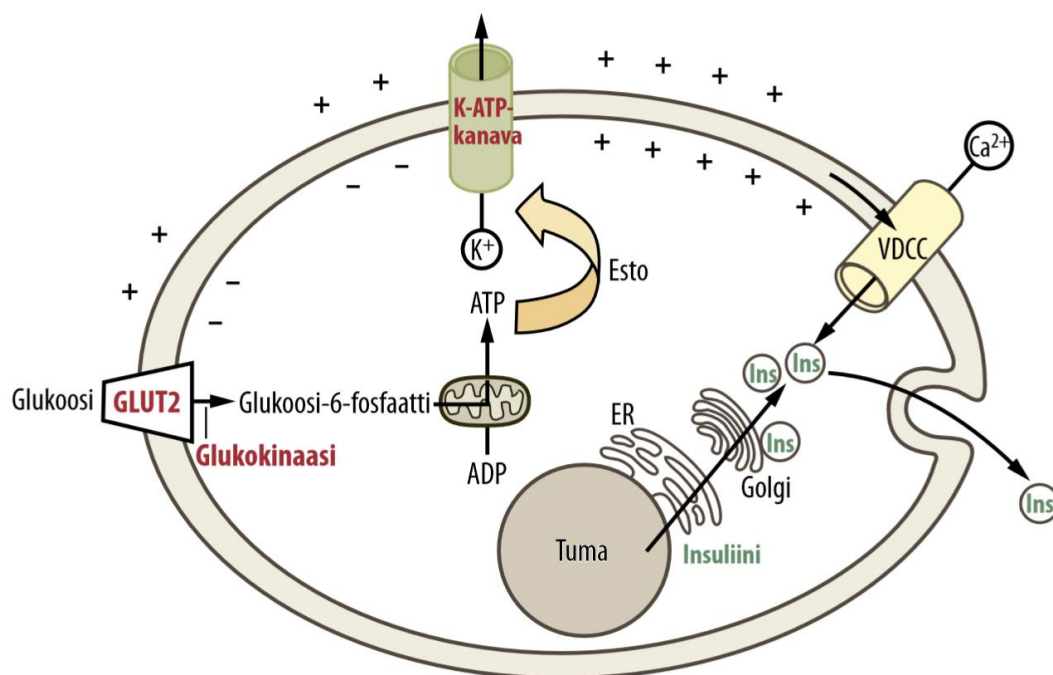
Diabetes on sairautena monipuolinen joukko tiloja, joita yhdistää kohonnut verensokeri. Verensokeria kohottaa yleensä insuliinin puute tai kudosten insuliinivasteen heikentyminen. Insuliinilla onkin keskeinen rooli diabeteksen patofysiologiassa. Perinteisessä tyypin 1 diabeteksessa insuliinin puute johtaa hyperglykemiaan. Tyypin 2 diabeteksessa kudosten etenevä insuliiniresistenssi johtaa suurentuneeseen insuliinin tarpeeseen, jolloin haima tuottaa enemmän insuliinia. Resistenssin pahetessa haima ei lopulta kykene tuottamaan riittävää määrää insuliinia ja tuotanto heikkenee, jolloin glukoositasapaino heikkenee.

Insuliini on 51 aminohaposta koostuva glukoosiaineenvaihduntaa säätelevä hormoni, jota haiman Langerhansin saarekkeiden beetasolut tuottavat ja erittävät. Sillä on vaikutusta myös lipidimetaboliaan, proteiinisynteesiin, immuunijärjestelmään ja hemodynamiikkaan. Lisäksi insuliini on kasvutekijä, joka säätelee muiden geenien ilmentymistä [4]. Insuliinilla on vaikutusta myös elinkohtaisesti esimerkiksi haiman kehitykseen sikiöaikana [5]. Insuliini valmistuu preproinsuliinina ja pilkkoutuu siitä proinsuliiniksi, josta suurimmasta osasta edelleen irrotetaan C-peptidi. Jäljelle jäävät A- ja B-peptidiketjut muodostavat varsinaisen insuliinin [6].

Aterioiden yhteydessä verensokeri kohoaa ja insuliinin erityis lisääntyy. Tällöin insuliinille herkät kohdekudokset ottavat glukoosia sisäänsä. Näistä tärkeimpiä ovat maksa-, lihas-

ja rasvakudos. Insuliini hillitsee kehon omien energiavarastojen hyödyntämistä vähentämällä glukogenolyysiä ja glukoneogeneesia maksassa. Glukoosi ohjautuu sekä maksassa että lihaksissa glykogeenisynteesiin, jolloin energiavarastot täydentyvät. Rasvakudoksessa lipolyysi estyy ja glukoosia muokataan triglyserideiksi varastoon. Paaston aikana verensokerin laskiessa insuliinin erityis laskee ja sen vaikutukset vähenevät, jolloin glukoosipitoisuus pysyy mahdollisimman tasaisena. Tämä on tärkeää etenkin hermoston toiminnan kannalta, sillä hermosolut käyttävät lähes yksinomaan glukoosia energianlähteenään [4].

Insuliinin erittymisen saa aikaan glukoosin metaboloituminen beetasoluissa. Glukoosi pääsee soluihin GLUT1-4 glukoositransportterin kautta. Sen metabolia nostaa solun ATP-ADP-suhdetta, mikä vaikuttaa taas solukalvon ATP-riippuvaisiin kaliumkanaviin. Tämä saa aikaan solukalvon depolarisaation, jolloin jänniteherkät kalsiumkanavat aukeavat ja solunsisäinen kalsiumpitoisuus nousee. Kalsiumpitoisuuden nousu johtaa insuliinin vapautumiseen varastorakkuloista verenkiertoon (kuva 1) [7]. Glukoosi on voimakkain insuliinin erityksen stimuloija, mutta myös galaktoosilla, mannoosilla, joillain aminohapoilla (erityisesti arginiini) ja pienillä ketoaineilla on vaikutusta insuliinin eritykseen [6].



Kuva 1. Insuliinin erittyminen haiman beetasolusta. Alkuperäinen kuva julkaistu artikkelissa "MODY-diabetes - yksigeeninen haiman beetasolujen kehitys- ja toimintahäiriö" (Duodecim 2012;218(19):1989-98). Kuvan käyttämiseen pyydetty ja saatu lupa Aikakausikirja Duodecimilta.

Hermostolla ja hormoneilla on myös vaikutusta insuliinin eritykseen. Autonomisen hermoston β -adrenerginen osa stimuloi, α -adrenerginen inhiboi ja kolinerginen stimuloi eritystä. α -adrenerginen inhibatio on tärkeää esimerkiksi liikunnan aikana lihasten energiansaannin turvaamiseksi [6]. Humoraalisista tekijöistä etenkin glukagoni ja ohutsuolen erittämät inkretiinit (esim. GLP-1, GIP) lisäävät insuliinin eritystä. Inkretiinivaikutukseksi kutsutaankin ilmiötä, jossa saman glukoosimäärän nauttiminen suun kautta saa aikaan suuremman insuliinin kokonais erityksen verrattuna suonensisäisesti saatuun glukoosiannokseen, sillä oraalinen annos stimuloi ohutsuolta erittämään inkretiinejä [4].

Insuliini hajoaa elimistössä nopeasti. Terveillä ihmisillä noin 60 % insuliinista poistuu verenkierrosta kulkiessaan maksan läpi. Insuliinin puoliintumisaika veressä onkin vain noin 3 minuuttia. Siksi insuliinin tuotantoa määritettäessä parempi keino on määrittää C-peptidin, jota tuotetaan 1:1 endogeenisen insuliinin kanssa, pitoisuus plasmasta tai seerumista. Sen puoliintumisaika on noin 20 minuuttia ja se poistuu elimistöstä munuaisten kautta virtsaan [6]. Hitaampaa puoliintumisaikaa hyödynnetään laboratoriodiagnostiikassa, kun halutaan selvittää ihmisen oman insuliinin tuotantoa.

Insuliinia pystytään hyödyntämään diabeteksen hoidossa. Nykyään lääkkeenä käytettävä insuliini valmistetaan synteettisesti hiivasoluissa. Sitä tarvitsevat erityisesti tyypin 1 diabetesta sairastavat, joilla oma insuliinintuotanto hiipuu ja lopulta loppuu kokonaan. Myös tyypin 2 diabetesta sairastavilla voidaan glukoositasapainoa parantaa insuliinin avulla, jos muilla lääkkeillä ja elämäntavoilla ei saavuteta riittävää hoitotasapainoa. LADA- ja MODY-diabeteksissa osa potilaista tarvitsee insuliinihoitoa, samoin raskausdiabeteksessa, mitokondrionaalisessa diabeteksessa ja muiden sairauksien seurauksena syntyneessä sekundaarisessa diabeteksessa [8]. Näitä diabeteksen muotoja käsitellään tarkemmin kappaleissa 2.1.2-2.1.6. Nykyään hoidossa käytetään geenitekniikan avulla bakteereissa tai hiivoissa valmistettavaa ihmisinsuliinia.

Diabetes on voimakkaasti yleistymässä ja samalla sen eri piirteitä, syntymekanismeja ja hoitokeinoja tutkitaan vauhdilla. Perinteisesti on puhuttu lähinnä aikuis- ja lapsuusiän diabeteksista tai tyyppin 1 ja 2 diabeteksista, mutta nykyään tietoisuus muistakin diabetestyypeistä – kuten raskausajan-, MODY- tai LADA-diabeteksesta – lisääntyy. Eri diabetesmuodoissa voi olla sekä 1 että 2 tyyppin diabeteksen piirteitä, vaikka sairauksien etiologia on hyvin erilainen. Diabetestyyppien tarkempi tunteminen ja diagnosointi mahdollistavat paremman yksilöllisen hoidon ja hoitotasapainon saavuttamisen.

2.1.1. Diabeteksen epidemiologia ja komplikaatiot

Diabetes on lisääntynyt valtavasti niin Suomessa kuin maailmallaakin viime vuosikymmenten aikana. Toisen maailmansodan jälkeen Suomessa arvioitiin olevan noin 6 000 diabetesta sairastavaa henkilöä, kun vuonna 2014 erityiskorvattavia diabeteslääkkeitä hankki jo yli 350 000 suomalaista [4] [8]. Tässä luvussa ei vielä näy diagnosoimattomien henkilöiden määrä, eikä ruokavaliohoidolla sairauttaan hoitavien potilaiden määrä. Suomessa onkin arvioitu olevan noin 500 000 diabetesta sairastavaa ja sairauden hoito vie terveydenhuollon kuluista jopa 15 % [8]. Suurin osa kustannuksista on seurausta diabeteksen aiheuttamista elinkomplikaatioista. Diabeteksen kansanterveydellinen ja –taloudellinen rooli onkin kiistaton.

Diabetekseen liittyy runsaasti komplikaatioita. Akuutteja komplikaatioita ovat nopeaa hoitoa vaativat hypoglykemia ja ketoasidoosi. Hypoglykemia on seurausta diabeteksen hoitoon tarkoitetun insuliinin tai muun lääkityksen liian suuresta annoksesta ja tehokkaasta vaikutuksesta. Ketoasidoosi taas johtuu insuliinin puutteesta joko hoidon laiminlyönnin tai insuliinin tarvetta lisäävän tilan, kuten infektion tai muun sairauden takia. Puutos aiheuttaa häiriön glukoosin siirtymisessä soluihin ja insuliinin vastavaikuttajahormonien (glukagoni, kortisoli, kasvuhormoni, katekoliamiinit) eritysnousee. Tämä kiihdyttää glukoosin vapautusta sen varastomuodoista glykogenolyysissä, lisää proteolyysiä ja johtaa rasvahappojen vapautumiseen rasvakudoksesta. Rasvahappojen hajotus nostaa ketoaineiden pitoisuutta ja aiheuttaa lopulta ketoasidoosin [4] [8].

Diabetekseen liittyvät elinmuutokset syntyvät, kun jatkuva hyperglykemia muuttaa solumetaboliaa sekä makromolekyylejä ja aiheuttaa siten kudosaivourioita. Komplikaatioiden syntymiseen vaikuttavat diabeteksen hoitotasapaino ja muut riskitekijät, kuten päihteen käyttö tai muut sairaudet. Hyperglykemialle erityisen herkkiä soluja ovat verkkokalvon verisuonten endoteelisolut, munuaisglomerulusten solut, perifeeriset neuronit ja Schwannin solut [4]. Tämän vuoksi diabeettisiin komplikaatioihin kuuluvat keskeisesti retinopatia, nefropatia, perifeerinen neuropatia, kohonnut infektioriski ja jalkaongelmat. Näiden yhteisvaikutuksen seurauksena myös vaikeahoitoiset haavat ovat yleinen diabetesta sairastavien ongelma. Myös sydän- ja verisuonisairauksien riskit ovat koholla diabetesta sairastavilla [8].

Komplikaatioiden runsaan kirjon vuoksi on tärkeää saavuttaa hoidossa potilailla hyvä glukoositasapaino. Säännölliset silmänpohjatutkimukset, verenpaineen seuraaminen, rasva-arvojen seuraaminen, munuaisten toiminnan seuraaminen ja säännöllinen jalkojen tutkiminen ovatkin osa diabeteksen hoitoa [8]. Hyvän glukoositasapainon ohella riskitekijöiden, kuten verenpaineen ja hyperkolesterolemian aktiivinen hoito vähentää komplikaatioiden riskiä.

2.1.2 Tyypin 1 diabetes

Tyypin 1 diabetes, josta usein puhutaan lapsuustyyppin diabeteksena, syntyy haiman Langerhansin saarekkeiden beetasolujen tuhoutuessa autoimmuunireaktion seurauksena. T-solut ja makrofagit tuhoavat beetasoluja niiden autoantigeenien tunnistuksen kautta. Diagnoosissa apuna käytetäänkin yhden autoantigeenistä, GAD, vasta-ainepitoisuutta, joka on suurella osalla tyypin 1 diabeetikoista koholla. Lapsipotilailta määritetään usein lisäksi myös IA2-, ZnT8-, insuliini- (IAA) ja saarekesoluvasta-aineet (ICA). Beetasolujen tuhoutuessa potilaan oma insuliinintuotanto hiipuu, mikä johtaa verensokerin kohoamiseen. Verinäytteessä tästä kertoo proinsuliinista pilkkoutuvan C-peptidin vähäisyys tai puuttuminen kokonaan, vaikka verensokeri olisikin koholla. Ajan myötä näillä potilailla voidaan havaita haiman tilavuuden merkittävä pieneneminen verrattuna terveeseen populaatioon [5].

Suomessa tyypin 1 diabeteksen ilmaantuvuus on maailman suurinta, 65/100 000 alle 15 vuotiasta diagnosoidaan vuosittain [9]. Vaikka sairaus diagnosoidaan yleensä lapsilla ja nuorilla, on sen puhkeaminen mahdollista myös aikuisiässä. Noin kolmasosa potilaista sairastuu vasta aikuisena. Tarkkaa syytä sairauden kehittymiselle ei tiedetä, mutta perinnöllisen alttiuden ja vielä tuntemattoman ympäristötekijän yhteisvaikutuksen epäillään olevan taustalla. Tiettyjen HLA-geenien tiedetään olevan yhteydessä sairastumiseen [4] [8].

2.1.3 Tyypin 2 diabetes

Tyypin 2 diabetes, eli aikuistyyppin diabetes on yleensä hitaammin kehittyvä sairaus. Varsinaista diabetesta edeltää tyypillisesti kohonnut paastoglukoosi (IFG) ja heikentynyt glukoosinsieto (IGT). Samalla beetasolujen toiminta heikkenee ja etenkin lihas-, maksa- ja rasvakudokseen kehittyy insuliiniresistenssiä, joka on edellytys diabeteksen puhkeamiselle. Tyypin 2 diabetekselle altistavista riskitekijöistä merkittävimpiä ovat ylipaino, aiempi glukoositasapainon häiriö, fyysinen inaktiivisuus ja kohonnut verenpaine. Useiden geenien on myös havaittu olevan yhteydessä tyypin 2 diabetekseen, mutta yksittäisiä sairauteen johtavan geenin mutaatioita ei tunneta [4].

Sairauden puhkeamista voidaan estää tai siirtää elämäntapamuutoksilla, jos heikentynyt glukoosinsieto huomataan ajoissa. Diagnostiikka perustuu plasman paastoglukoosin ja glykoituneen hemoglobiinin (HbA_{1c}) pitoisuuden määrittämiseen sekä tarvittaessa 2 tunnin glukoosirasituskokeen tulokseen. Tyypillinen potilas, jolla sairaus todetaan, on yli 35-vuotias ylipainoinen metabolisesta oireyhtymästä kärsivä henkilö [8]. Nykyään tyypin 2 diabetes on kuitenkin yleistynyt myös nuorilla ylipainon lisääntymisen seurauksena.

2.1.4 Raskausdiabetes

Kun diabetes diagnosoidaan ensimmäistä kertaa raskauden aikana, puhutaan raskausdiabeteksestä. Raskaudenaikaiset hormonaaliset muutokset lisäävät insuliiniresistenssiä, joten raskaus on jo luonnostaan diabetogeeninen tila. Tämä voi altistaa muuten diabetekselle herkän naisen glukoositasapainon järkkymiselle. Riskitekijöitä ovat muun muassa aiempi raskausdiabetes, ylipaino ja lähisukulaisten diabetes.

Suomessa raskausdiabetes on yleistynyt ja nykyään sokerirasitus tehdäänkin seulontana lähes kaikille raskausviikolla 24–28 [8]. Raskausdiabetes häviää yleensä raskauden jälkeen, mutta se altistaa tyypin 2 diabeteksen puhkeamiselle, minkä vuoksi tilan hoito ja seuranta ovat tarpeen.

Äidin hyperglykemian hoito on tärkeää, sillä glukoosi läpäisee istukan hyvin glukoositransporttereiden kautta, joista merkittävin istukassa on GLUT1 [9]. Sikiön ollessa hyperglykeemisessä ympäristössä, sen oma insuliinintuotanto lisääntyy. Koska insuliini toimii kasvutekijänä, lisääntyy makrosomian riski [4].

2.1.5 LADA-diabetes

”Latent Autoimmune Diabetes in Adults” eli LADA on kliiniseltä kuvaltaan aluksi tyypin 2 diabetesta muistuttava sairaus. Insuliininpuute alkaa kehittyä kuitenkin normaalia nopeammin ja potilailta löytyy autovasta-aineita, kuten tyypin 1 diabeteksessa. Diagnosoidut potilaat ovat tyypillisesti aikuisia ja suuri osa tulee tarvitsemaan insuliinihoitoa sairauden edetessä [8].

2.1.6 MODY-diabetes

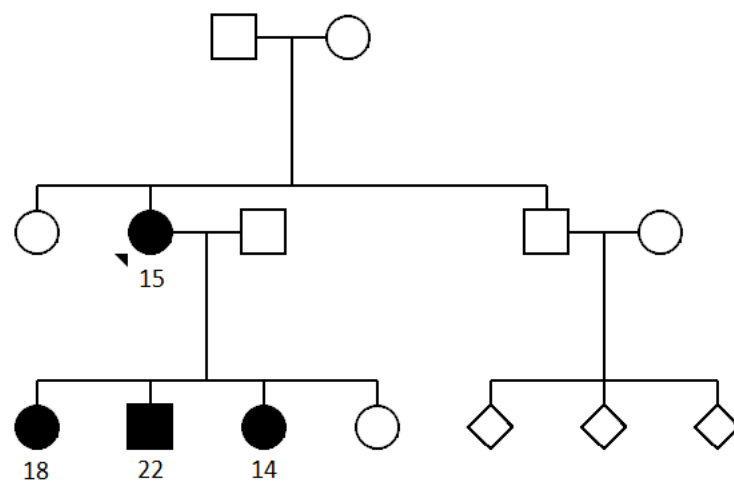
”Maturity-Onset Diabetes of the Young” on yhden geenin mutaation aiheuttama diabeteksen muoto. MODY:n on eri tutkimuksissa arvioitu kattavan 1-2 % kaikista diabetestapauksista [10]. Se periytyy vallitsevasti autosomissa, eli geenimutaation kantajan lapsilla on 50 % todennäköisyys periä mutaatio. Myös de novo -mutaatioita esiintyy, eli potilaalla on uusi virhe geenissä, mitä vanhemmillä ei ole ollut. Geenimutaation penetranssi vaihtelee geenistä riippuen, eli kaikki mutaation kantajat eivät sairastu diabetekseen. Myös sairastumisiässä on suurta vaihtelua. Tavallisesti nuorena diagnosoitujen potilaiden suvuista löytyy muitakin diabetesta sairastavia [1]. MODY-geenejä tunnetaan useita – tällä hetkellä 15 - ja niiden aiheuttamia diabetesmuotoja kutsutaan nykyään aiheuttajageenin tai -proteiinin nimellä, esimerkiksi GCK-diabetes tai HNF1B-diabetes. Diagnosoitujen MODY muotojen yleisyys vaihtelee maittain: Suomessa, Puolassa, Saksassa, Itävallassa ja Italiassa yleisin MODY

on GCK-diabetes, kun taas esimerkiksi Isossa-Britanniassa, Alankomaissa, Norjassa yleisin on HNF1A-MODY [11]. Eri MODY-geenien mutaatioiden aiheuttama taudinkuva ja sen ominaispiirteet ovat erilaisia. GCK-diabeteksessa voi hoidoksi riittää pelkkä ruokavaliohoito, kun taas HNF1A-diabeteksen hoidossa haimasta insuliinia vapauttavat sulfonyyliurea-aineet ovat tehokkaita. Suurin osa tunnetuista geenimutaatioista on sellaisia, että valtaosalla tunnistetuista geenimutaation kantajista puhkeaa diabetes jossain vaiheessa elämää. Heillä on siis lapsuudessa vielä normaali sokeriaineenvaihdunta, joka muuttuu myöhemmin diabeteksen kriteerit täyttäväksi. MODY on usein diagnosoitu potilailla virheellisesti tyypin 1 tai 2 diabetekseksi ja heitä hoidetaan monesti tarpeettomasti insuliinilla tai metformiinilla [10]. Erilaisia kliinisiä kriteereitä on pyritty löytämään, jotta MODY-diagnostiikka helpottuisi. Muun muassa eräs kiinalainen tutkimus selvitti matalan BMI:n, HDL-kolesterolin korkean pitoisuuden, matalan hs-CRP:n ja matalan paastoinsuliinin toimivan erotustekijöinä HNF1A-MODYn ja aikaisin alkaneen tyypin 2 diabeteksen välillä [12]. Kliiniset kriteerit auttavat kuitenkin vain tunnistamaan osan potilaista ja geenitesti on edelleen diagnostiikan kulmakivi [13].

HNF1A-MODY (aiemmin MODY3) johtuu mutaatiosta maksan tumatekijä 1 α :ta eli HNF-1 α :a (Hepatocyte Nuclear Factor) koodaavassa geenissä kromosomissa 12. HNF-1 α on etenkin maksassa, munuaisissa, haimassa ja suolistossa ilmenevä transkriptiotekijä, joka säätelee useiden muiden geenien toimintaa, esimerkiksi tiettyjen maksaspesifisten geenien ilmentymistä sekä lukuisten haiman beetasoluissa toimivien geenien ilmentymistä [1]. Näistä muun muassa GLUT2 toimii muun muassa beetasoluissa veren glukoosipitoisuuden sensorina päästämällä glukoosia solun sisälle. Glukoosin metaboliatuotteet käynnistävät insuliinin eritykseen johtavan ketjun.

HNF1A-MODYssa veren glukoosipitoisuuden nousu ei saa aikaan riittävää vastetta insuliinin erityksessä. Veren glukoosipitoisuuden paastoarvo on normaali sairauden alkuvaiheessa, mutta aterian jälkeen se nousee huomattavasti. Tämä johtuu haiman heikentyneestä kyvystä erittää insuliinia vasteena nousevaan veren glukoosipitoisuuteen. Iän myötä on raportoitu myös insuliinin tuotannon väheneminen ja hyperglykemia paheneminen [14]. Diabetes diagnosoidaan näillä potilailla tyypillisesti 25 ikävuoteen mennessä, vaikka glukoositasapaino on heikentynyt

murrosiästä lähtien. *HNF1A*-geenissä tunnetaan useita eri mutaatioita, joiden sijainti vaikuttaa potilaiden keskimääräiseen ikään diagnoosin aikaan [2]. *HNF1A*-mutaation aiheuttaman diabeteksen penetranssi ei ole täydellinen, vaikkakin hyvin korkea - arviolta 63% 25-vuotiailla, 79% 35-vuotiailla ja 96% 55-vuotiailla [15]. Muiden tunnettujen tyypin 2 diabetekselle altistavien riskigeenien on havaittu aikaistavan diabeteksen puhkeamisikää [16]. Äidin raskaudenaikaisen hyperglykemian on huomattu lisäävän geenivirheen penetranssia ja aikaistavan sitä kantavan lapsen diagnoosi-ikää jopa 12 vuodella [17]. Samoin äidiltä peritty geenimutaatio vaikuttaa aiheuttavan diabeteksen nuorempaan, olevan penetranssiltaan vahvempi ja sairaus vaatii intensiivisempää hoitoa [18]. Koska *HNF1A*-MODYn puhkeamisiässä on niin suurta vaihtelua, on taustalla elintapojen lisäksi todennäköisesti monia muitakin geneettisiä tekijöitä [18]. Kuvassa 2 on rakennettu Botnia-tutkimuksessa mukana olevia sukuja aineistona käyttäen esimerkksisukupuu, jossa käy ilmi *HNF1A*-geeninvirheen periytyminen.



Kuva 2. *HNF1*-mutaation periytyminen autosomissa dominantisti. Esimerkki tutkituista suvuista. Ympyrät ovat naisia, neliöt miehiä. Musta väri tarkoittaa, että kyseisellä henkilöllä on *HNF1A*-mutaatio. Probandi (merkitty nuolella) oli 15-vuotias diabeteksen toteamishetkellä. Mutaation kantajille merkitty hypoteettiset sairastumisiät.

HNF1A-mutaation kantajilla on huomattu olevan pienempi haiman tilavuus suhteessa kehon pinta-alaan verrattuna terveisiin ja heillä on myös eksokriinisen haiman toimintahäiriötä. Tämän syyksi on esitetty insuliinin erityshäiriötä [5]. *HNF1A*-diabeteksessa tyypillistä on myös matala munuaisten glukoosikynnys, minkä

seurauksena virtsaan erittyy huomattavia määriä glukoosia [1]. Mutaation kantajilla on myös todettu glukosuriaa OGTT:n yhteydessä jo ennen varsinaisen hyperglykemian ja diabeteksen kehittymistä [19]. HNF1A-MODYyn liittyy samoja komplikaatoriskejä kuin tyypin 1 diabetekseen, minkä vuoksi sairauden asianmukainen hoito on tärkeää. Komplikaatoriskit ovat kuitenkin pienempiä kuin tyypin 1 diabeteksessä etenkin, jos on päästy varhain oikeaan diagnoosiin ja hoito on sen vuoksi asianmukaista. Sulfonyyliureoilla voidaan saavuttaa huomattavan hyvä glukoositasapaino: HNF1A-MODYssa HbA1c voi olla keskimäärin jopa 20 mmol/l alhaisempi kuin tyypin 1 diabetesta sairastavilla [20]. Mutaatiolla on havaittu olevan yhteyttä myös kardiovaskulaarisiin sairauksiin sekä maksan adenoomien esiintymiseen [21].

2.4 Kasvu

Ihmisen kasvuun vaikuttavat monet tekijät, joista tärkeimpiä ovat monigeeniset perintötekijät, ympäristötekijät ja mahdolliset sairaudet. Perimä vaikuttaa kasvupotentiaaliin, eli kuinka pitkäksi henkilö voi suotuisissa olosuhteissa kasvaa ja kasvun tempoon puberteettikehityksen kautta. Normaalistikin kasvavien yksilöiden välinen vaihtelu sekä potentiaalin että tempon suhteen voi olla suurta, mutta koko väestön kasvu noudattaa näissä kuitenkin normaalijakaumaa. Ympäristötekijöistä kasvun kannalta merkittävimpiä asioita ovat riittävä ravitsemus ja lepo. Sairaudet voivat nopeuttaa tai hidastaa yksilön kasvua ja vaikuttaa saavutettavaan aikuispituuteen. Kasvua seuraamalla voidaan huomata näitä sairauksia muutoksina kasvun johdonmukaisuudessa tai esimerkiksi suurena poikkeamana vastaavan ikäryhmän keskipituudesta. Muun muassa Turnerin syndrooma, keliakia, Crohnin tauti, Downin syndrooma, hypotyreoosi tai aivolisäkkeen kasvaimet voivat näkyä kasvussa [22].

2.4.1 Normaali kasvu

Kasvu jakautuu kolmeen vaiheeseen: sikiön ja imeväisiän nopeaan alkukasvuun, lapsuuden rauhallisempaan tasaiseen kasvuun ja murrosiän kasvupyrähdykseen [23]. Todellisuudessa vaiheet menevät osin päällekkäin ja todellinen kasvu onkin näiden osien summa. Sikiöaikana äidin terveys ja ravitsemus sekä istukan toiminta ovat ratkaisevassa

roolissa. Syntyvän lapsen koko kertoo paljon sikiön raskausajan hyvinvoinnista. Syntymän jälkeen kasvun tärkeitä säätelijöitä ovat ravitseminen ja hormonit, joista tärkeimpiä ovat kasvuhormoni, IGF-1, tyroksiini ja sukupuolihormonit. [22] [23].

Lopullinen aikuispituus saavutetaan noin neljän vuoden kuluttua kasvupyrähdyksen alkamisesta. Murrosiän alkamisessa ja läpikäynnissä on suurta yksilöllistä vaihtelua, ja se ajoittuu tytöillä keskimäärin varhaisemmille ikävuosille (10-14-v) kuin pojilla (12-16-v). Tässä vaiheessa normaalistikin kasvavien terveiden nuorten välillä voikin olla suuria pituuseroja vaihtelevan puberteettikehitysaikataulun vuoksi.

Lapsen vanhempien pituudesta voidaan laskea odotuspituus lapselle. Odotuspituuden tarkkuus on parempi perheissä, joissa vanhempien suhteelliset pituudet, eli pituus verrattuna samaa sukupuolta olevaan väestöön, ovat lähempänä toisiaan. Ennuste on vastaavasti epätarkempi, jos vanhempien suhteelliset pituudet ovat hyvin erilaiset.

2.4.2 Kasvuanalyysi

Kasvun etenemistä arvioidaan kasvukäyrien avulla. Kasvukäyrät on muodostettu saman ikäisen väestön keskipituudesta ja sen keskihajonnasta ja molemmille sukupuolille on oma käyrästä. Käyrien avulla saadaan määritettyä yksilön suhteellinen pituus, eli pituus verrattuna ikätovereihin. Suhteellinen pituus ilmoitetaan keskihajontana (SD-yksikkönä). Keskimittaisen henkilön suhteellinen pituus on 0 SD:tä, keskimääräistä lyhyemmän SD-luku on negatiivinen ja pidemmän positiivinen. Normaalina vaihteluvälinä pidetään ± 2 SD-yksikköä ja tähän sijoittuukin 95 % väestöstä. Suomalaisilla miehillä 1 SD on noin 6,0 cm ja naisilla 5,4 cm [24].

Suomessa julkaistiin oma kasvukäyrästä vuonna 1986, joka pohjautui vuosina 1956-1973 syntyneiden lasten kasvutietoihin. Tätä päivitettiin vielä vuonna 1993. Uudet kasvukäyrät valmistuivat vuosina 2010-2011, ja niissä aineistona on 72 000:n vuosina 1983-2009 syntyneen espoolaisen lapsen kasvutiedot [24]. Käyrien uudistaminen on tarpeen väestössä tapahtuvan kasvun positiivisen sekulaarisen muutoksen vuoksi, jonka seurauksena ihmiset kasvavat pidemmiksi kuin aikaisemmin ja murrosikä ajoittuu varhaisemmalle iälle. Suomalaisissa käyrissä poikien keskipituus oli kasvanut 1,8 cm ja

tyttöjen 1,9 cm [22]. Muutoksen taustalla uskotaan olevan parantuneet elinolosuhteet ja ravitsemustila, jotka ovat aiemmin saattaneet rajoittaa yksilön koko kasvupotentiaalin saavuttamista.

Perimän vaikutuksen vuoksi kasvukäyrät ovat käyttökelpoisempia, kun ne on laadittu tietylle populaatiolle, esimerkiksi etniselle ryhmälle. Perimän osuudeksi yksilön koon määräytymisessä on arvioitu jopa 80% [22]. Siksi esimerkiksi maahanmuuttajien kohdalla on suositeltavaa käyttää lähtömaan kasvukäyrästä, jos sellainen on saatavilla tai ainakin huomioida etninen tausta käyrää arvioidessa. Omia kasvukäyrästä on laadittu myös eri sairauksille, kuten Downin oireyhtymälle, ja kasvun eri vaiheille – esimerkiksi sikiön kasvun arvioimiseen [25].

2.4.3 Pituuspaino

Painon kehitystä seurataan suhteutettuna pituuteen, eli pituuspainona. Tämä on järkevintä siksi, että saman ikäisillä lapsilla painoerot johtuvat pääosin eroista pituudessa [24]. Ikään ja sukupuoleen suhteutettava BMI:ta (Body Mass Index) pidetään joissain yhteyksissä parhaana välineenä lasten sekä aikuisten painon seurannassa etenkin ylipainoa arvioitaessa. Lapsille määritetään ISO-BMI, jossa käytetään iän mukaista kerrointa muuttamaan lapsen laskennallinen BMI aikuista vastaavaksi. Kerrointa tarvitaan, koska lapsen kehon mittasuhteet eroavat aikuisista ja muuttuvat kasvun myötä. Suomessa ei vielä ole rutiinikäytössä BMI-kasvukäyrästä lapsille [22].

2.4.4 Kasvuseula

Kasvuseula on käyrien tulkitsemisessa käytettävä säännöstö, jolla pyritään löytämään niin pituuden kuin painon suhteen poikkeavasti kasvavat yksilöt. Lapsen vanhempien pituuksien perusteella pystytään arvioimaan lapsen odotuspituus. Kasvukäyrän ylittäessä $\pm 2,3$ SD:tä odotuspituudesta tai $\pm 2,7$ SD:tä kasvukäyrästä keskiarvosta odotuspituuden ollessa tuntematon, ylittyy kasvuseulan raja ja poikkeavan kasvun syyn selvittämiseksi tarvitaan jatkotutkimuksia [25]. Myös liian nopeat muutokset yksilön

suhteellisessa kasvussa lyhyellä aikavälillä johtavat jatkotutkimuksiin. Pelkkää pituutta tarkempi seulontaväline on kasvunopeus (cm/v).

Painonseulassa tarkastellaan pituuspainoa ja rajat ilmoitetaan prosentteina. Rajat vaihtuvat pituuden mukaan ja ovat pienimmillään -15 - +20 % (50–120 cm pitkällä lapsilla) ja suurimmillaan -25 - +30 % (160–170 cm pitkällä lapsilla). Seulan rajat rikkoutuvat myös, jos tapahtuu liian suuri muutos pituuspainossa tarkastellessa edeltävää tasan 5 cm tai 20 cm kasvukautta [25]. Pituuspaino paljastaa etenkin ylipainon kehittymisen, minkä seuranta onkin tärkeätä lasten ja nuorten ylipainoisuuden ja lihavuuden määrän kaksinkertaistuttua viimeisen 20 vuoden aikana [24].

2.5 Diabeteksen vaikutus sikiön kasvuun

Diabeteksen eri muodoilla on huomattu olevan vaikutusta sikiön kehitykseen, syntymäpainoon, vastasyntyneen komplikaatioihin ja lapsen kasvamiseen. Yleisesti tiedetään, että diabetesta sairastavien äitien lapsilla on taipumusta syntyä suurempina äidin kohonneen veren glukoosipitoisuuden ja sen sikiön omaa insuliinieritystä lisäävän vaikutuksen vuoksi. Äidin käyttämällä lääkityksellä on huomattu myös olevan vaikutusta: pääsääntöisesti tulisi käyttää hoidossa insuliinia ja luopua sulfonyyliureasta ensimmäisen kolmanneksen jälkeen, jos sellainen on käytössä. Sulfonyyliureoiden epäillään läpäisevän jonkin verran istukkaa ja siten lisäävän sikiön omaa insuliinin vapautumista, mikä johtaa makrosomiaan ja syntymän jälkeiseen hypoglykemiaan [26]. MODY-diabeteksen vaikutusta sikiön kehitykseen on tutkittu ja havaittu, että poikkeavuuksia mutaatiota kantavien lasten syntymämitoissa voi ilmetä, vaikka äiti olisi terve [27].

GCK-mutaatio-positiivisen lapset syntymäpaino on ollut tutkimuksissa alhaisempi kuin normaaliin kontrollien [28] [29]. Sikiön insuliinieritys on äidiltä välittyvällä normaalilla verensokeritasolla matalampaa, koska sen beetasolujen insuliinin erityskynnys on noussut. Tällöin insuliinin kasvutekijävaikutus jää puutteelliseksi [30]. Myös *HNF1B*-

mutaation kantajat ovat yleensä pieniä syntyessään, mikä johtuu vähentyneestä insuliinin erityksestä beetasolujen kehityshäiriön seurauksena [31].

HNF4A-mutaatiota kantavien on havaittu syntyvän normaalia kookkaampina seurauksen sikiöaikaisesta hyperinsulinismista. Eräässä tutkimuksessa todettiin mutaation kantajien syntyneen keskimäärin 790 grammaa painavampina kuin terveiden perheenjäsenten [32]. *HNF4A*-mutaatioon liittyy myös liiallisesta insuliininerityksestä johtuvaa hypoglykemiaa.

Tutkimustulokset *HNF1A*-mutaation kantajien kohdalla eivät ole olleet johdonmukaisia ja yksiselitteisiä. Vastasyntyneillä *HNF1A*-mutaation kantajilla on italialaisessa tutkimuksessa raportoitu syntymän jälkeistä hypoglykemiaa, mutta syntymäpaino on ollut normaali. Toisaalta samassa tutkimuksessa mutaatiota kantava äiti oli itse syntynyt suurikokoisena [33]. Tšekkiläisessä raportissa kuvataan taas huomattavan suurena syntynyt *HNF1A*-mutaatiota kantava mies, jonka mutaation perinyt tytärkin oli syntynyt normaalikoon ylärajoilla [34]. *HNF1A*-mutaation on havaittu aiheuttavan varhaisessa vaiheessa paljon ennen diabeteksen kehittymistä hyperinsulinemiaa, joka taas johtaa hypoglykemiaan [35]. Tämä löydös tukee myös teoriaa mutaation kantajien mahdollisesti suuremmasta syntymäpainosta. Toisaalta tanskalaisessa tutkimuksessa, jossa vertailtiin *HNF1A*-geenin eri tunnettujen mutaatioiden vaikutusta kasvuun, havaittiin Ser/Asn487 mutaation homotsygoottisten kantajien syntyneen pienempinä kuin terveiden verrokkien ja heterotsygoottisten kantajien. Muiden vertailtujen mutaatioiden osalta ei havaittu merkitseviä eroja syntymämitoissa [36].

3 Tutkimuksen tavoitteet

Tutkimuksen tavoitteena oli selvittää, liittyykö *HNF1A*-mutaatioihin vastaavanlaisia merkittäviä poikkeavuuksia geenimutaation kantajien syntymäpainossa ja kasvussa kuin, mitä on kuvattu GCK- ja *HNF4A*-mutaatioissa. Vertaamme mutaation kantajia heidän terveisiin sisaruksiinsa ja selvitämme, eroaako heidän kasvunsa. Jos syntymäpainossa ja myöhemmässä kasvun etenemisessä ilmenee poikkeavuuksia,

tavoitteenamme on tarkastella, missä kasvuvaiheessa muutokset ilmenevät ja minkälaisia ne ovat verrattaessa terveisiin verrokkeihin.

4 Tutkimusaineisto ja menetelmät

Tutkimusaineistona käytettiin FinnMODY-tutkimuksessa kerättyjä potilastietoja keskittyen saatavilla oleviin kasvatietoihin lapsuudesta aikuisuuteen. Botnia-tutkimus on 1990 käynnistetty Pohjanmaalla, Helsingissä ja Ruotsin Malmössä toteutettava diabetestutkimus. FinnMODY-tutkimus perustettiin vuonna 2014 ja sen puitteissa on seurattu Botnia-tutkimuksessa tunnistettuja MODY-kantajia ja heidän sukulaisiaan. Lisäksi FinnMODY rekrytoi tunnistettuja ja mahdollisia MODY-potilaita koko Suomesta mm. lehti-ilmoituksin ja yhteydenotoilla diabetespotilaita hoitaviin yksiköihin. Potilaiden perheenjäsenille tarjotaan myös tutkimuksia. FinnMODY keskittyy monogeenisten ja mitokondrionaalisten diabeteksen muotojen tutkimiseen. [37] Botnia-tutkimus ja FinnMODY-tutkimus ovat saaneet puoltavat lausunnot HUS:n eettiseltä toimikunnalta seuraavasti:

- 1) HUS-Piirin Sisätautien eettinen toimikunta
- 2) "BOT 1/03", Dnro 574/E5/03, lausunto 608/2003 "Diabeteksen perinnöllinen ja aineenvaihdunnallinen monimuotoisuus, Botnia-tutkimus", Hyväksytty 17.12.2003, korjaukset 20.02.2004,

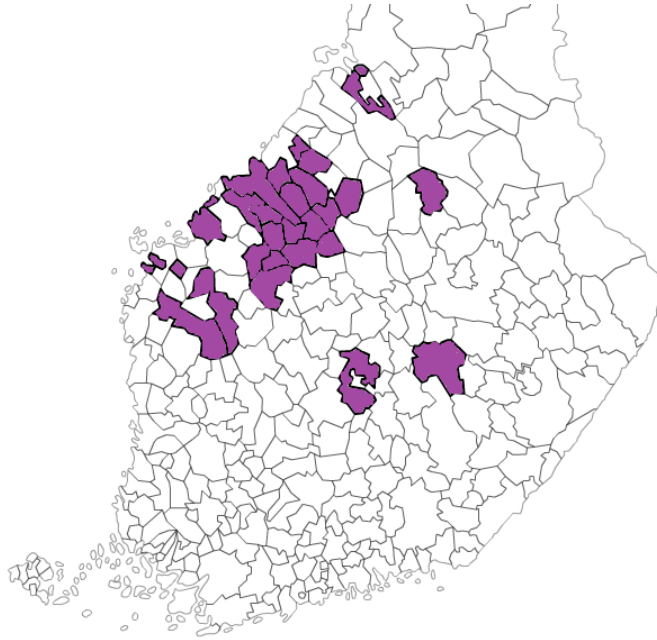
FINNMODY - Monogeeninen diabetes Suomessa:

- 1) HUS:n medisiinisen eettisen toimikunta, Dnro 148/13/03/01/2012, Hyväksytty 16.5.2012, korjaukset 19.12.2012
- 2) HUS Naisten, lasten ja psykiatrian eettinen toimikunta, Dnro: 193/13/03/03/2013, Hyväksytty 12.6.2013, korjaukset 12.12.2013, muutos 18.2.2016.

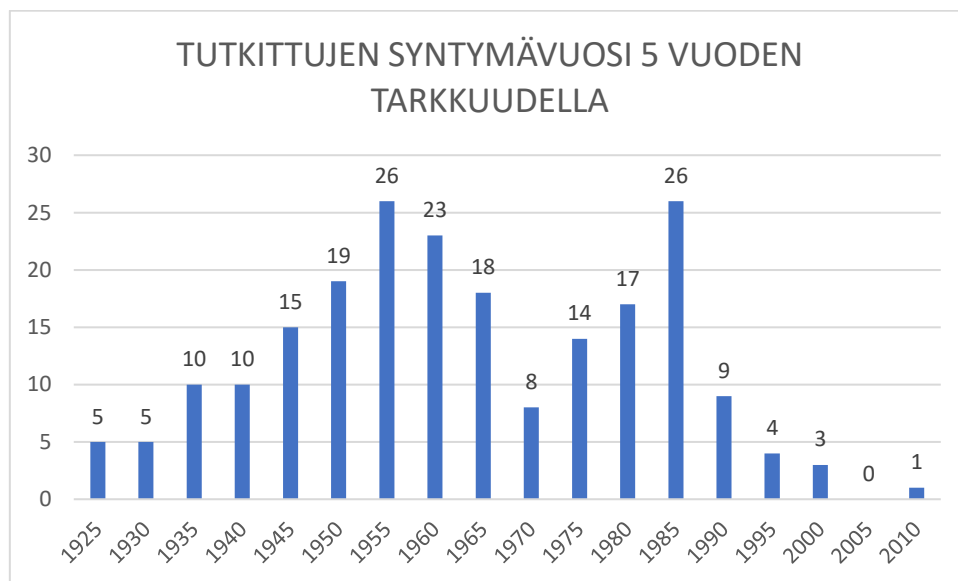
Tutkimus keskittyi kahteen pohjanmaalaiseen sukuun, joissa on lödetty p.Gly292fs *HNF1A*-geenin mutaatiota. Suvuissa on tiedossamme 237 jäsentä, jotka ovat syntyneet vuosina 1914 – 2010. Kasvatietoja löytyi valmiina potilaiden itsensä toimittamina 75 tutkittavan osalta. Lisäksi kymmenistä tutkittavista oli tiedossa aikuismitat. Lopuilta

sukujen jäseniltä ja niiltä, joiden kasvutiedot olivat puutteellisia, pyydettiin suostumukset kasvutietojen keräämiseen syntymäpaikkakunnilta ja lapsuusajan kotipaikkakunnilta (Liite 1). Suostumuslomake lähetettiin postitse 140 tutkittavalle palautuskuoren kanssa. Lisäksi se annettiin uusille näihin sukuihin kuuluville FinnMODY-tutkimukseen osallistuneille henkilöille heidän käydessään Pietarsaaren tutkimuskeskuksessa. Sukujen jäsenistä 26 oli jo kuollut ja 30:een ei saatu yhteyttä.

Vastauksia saatiin 89 ($89/140 = 64\%$), joista vain yksi kielsi tietojensa keräämiseen. Suostumuksensa antaneiden henkilöiden tiedoista pyrittiin saamaan neuvolakortti sekä koulu- ja opiskelijaterveydenhuollon kasvutietoja. Lisäksi kysyimme vanhempien pituuksia ja raskauden kestoa, mutta näistä ei saatu riittäviä tietoja, joten nämä jätettiin huomioimatta. Suostumuksensa antaneiden tutkittavien lomakkeessa ilmoittamiin kotikuntiin ja koulunkäyntikuntiin otettiin yhteyttä ja pyydettiin kasvutietoja. Kunnat, joista tietoja pyydettiin, olivat Jyväskylä, Perho, Lappajärvi, Kokkola, Kannus, Toholampi, Pietarsaari, Veteli, Sievi, Oulunsalo, Kempele, Tikkakoski, Liminka, Vaasa, Alajärvi, Halsua, Oulu, Kälviä, Helsinki, Espoo, Pieksämäki, Kinnula, Ylivieska ja Seinäjoki. Uusia kasvutietoja saatiin takaisin lopulta seuraavista kunnista: Perho, Lappajärvi, Seinäjoki, Vimpeli, Lestijärvi, Vieremä, Pietarsaari, Pieksämäki ja Kinnula. Lisäksi suuri määrä saatiin Keski-Pohjanmaan sosiaali- ja terveystaloustietokeskuksesta Soitesta, joka vastaa muun muassa Alavetelin, Kannuksen, Kokkolan, Kruunupyyn, Kälviän, Toholammin, Tunkkarin, Ullavan ja Lohtajan alueista. Kunnat on esitetty kartalla kuvassa 3. Useissa paikoissa mahdollisten neuvola/ kouluterveydenhuollon arkistojen sijainti ei ollut tiedossa. Kuvassa 4 on havainnollistettu ikäjakaumaa syntymävuoden mukaan niiden osalta, joista saatiin kasvutiedot mukaan tutkimukseen. Lopulta tutkittavista suvuista saatiin kerättyä lapsuusmittoja 122 henkilöltä ja aikuismittoja 223 henkilöltä.



Kuva 3. Kartta kunnista ja kaupungeista, joista kasvutietoja kerättiin (violetti väri).



Kuva 4. Tutkittujen henkilöiden syntymävuosien jakauma 5 vuoden tarkkuudella. Syntymävuodet on pyöristetty lähimpään alempaan tasaviiteen vuoteen.

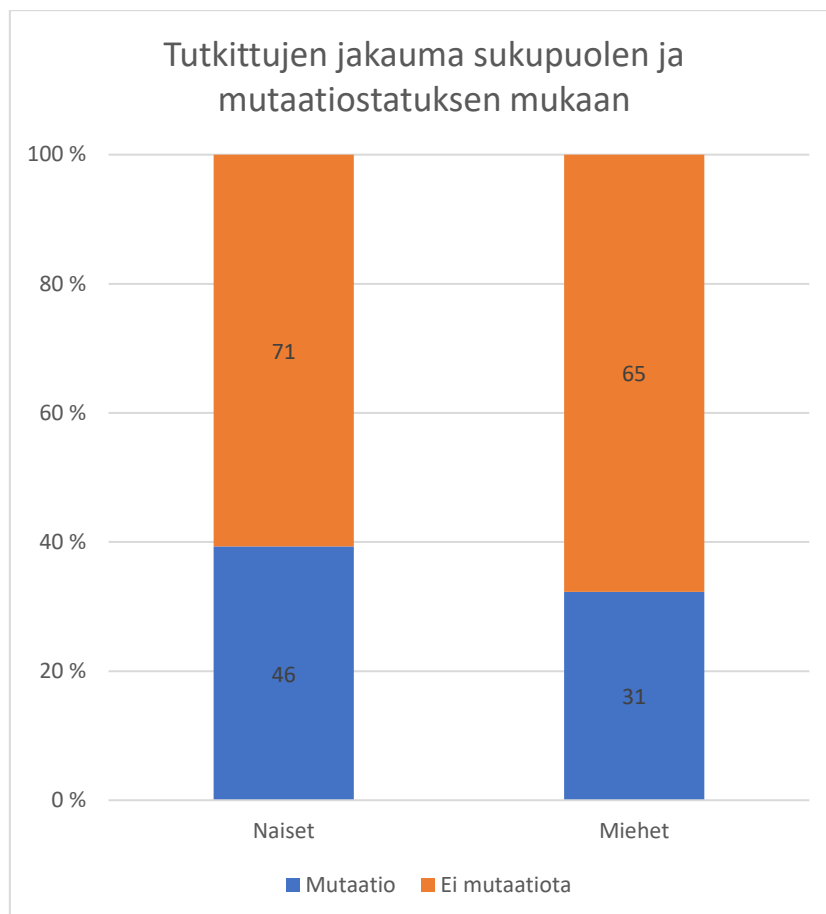
Tutkittavien sukujen jäsenistä tiedettiin jo ennestään FinnMODY-tutkimuksessa tehtyjen geenitestien perusteella, ketkä ovat mutaation kantajia, joten heidät voitiin erottaa terveistä verrokeista. Näitä HNF1A-mutaation kantajista ja heidän terveistä sukulaisistaan kerätyt kasvutiedot siirrettiin Excel- ja kasvukäyrien piirtoon

tarkoitettuun Pediator-ohjelmaan (Tilator Oy). Yksittäisten mittapisteiden määrä tutkimushenkilöillä vaihteli välillä 1-34 kpl, keskiarvo oli 10.2. Ne, joista tiedossa oli vain yksittäinen mittapiste, olivat useimmiten aikuisena tutkimukseen osallistuneita henkilöitä, jolloin mittapiste oli kyseiseltä tutkimuspäivältä. Pediator-kasvuohjelman avulla saatiin tutkittavien pituuden ja painon SD-luvut sekä pituuspainoprosentti jokaista mittapistettä kohden. Analyysit suoritettiin IBM SPSS Statistics 25 -ohjelmalla, johon tiedot tuotiin Excel-ohjelman kautta.

Tutkittujen mediaani-ikä mittaushetkillä oli 4,94 (interkvartaaliväli [IQR] 0,53-13,19) vuotta. Naisilla se oli 4,52 (IQR 0,57-12,60) ja miehillä 5,02 (IQR 0,50-14,32) vuotta. Alhaiset mittausiät ovat seurausta kasvun seurannan painottumisesta lapsuuden neuvolakäynteihin ja kouluterveydenhuoltoon. Taulukossa 1 on esitetty perustiedot tutkituista. Kaaviossa 1 on havainnollistettu tutkittujen sukupuolijakaumaa eroteltuna mutaation kantajuuden mukaan.

	Miehet	Naiset	Yhteensä
N	96	118	214
Kantaja (N)	31	46	77
Äiti kantaja (N)	24	34	58
Mittapisteitä (N)	1038	1481	2519
Mittapisteitä keskimäärin (N)	11,63	9,99	10,69
län keskiarvo mittaushetkinä (v)	10,17	12,19	11
län mediaani mittaushetkinä (v)	5,02	4,52	4,94
Interkvartaaliväli (v)	0,50-14,32	0,57-12,60	0,53-13,19

Taulukko 1. Perustiedot tutkituista.



Kaavio 1. Tutkittujen jakauma prosentteina sukupuolen ja mutaation kantajuuden mukaan. Palkeissa lukumäärät numeroina.

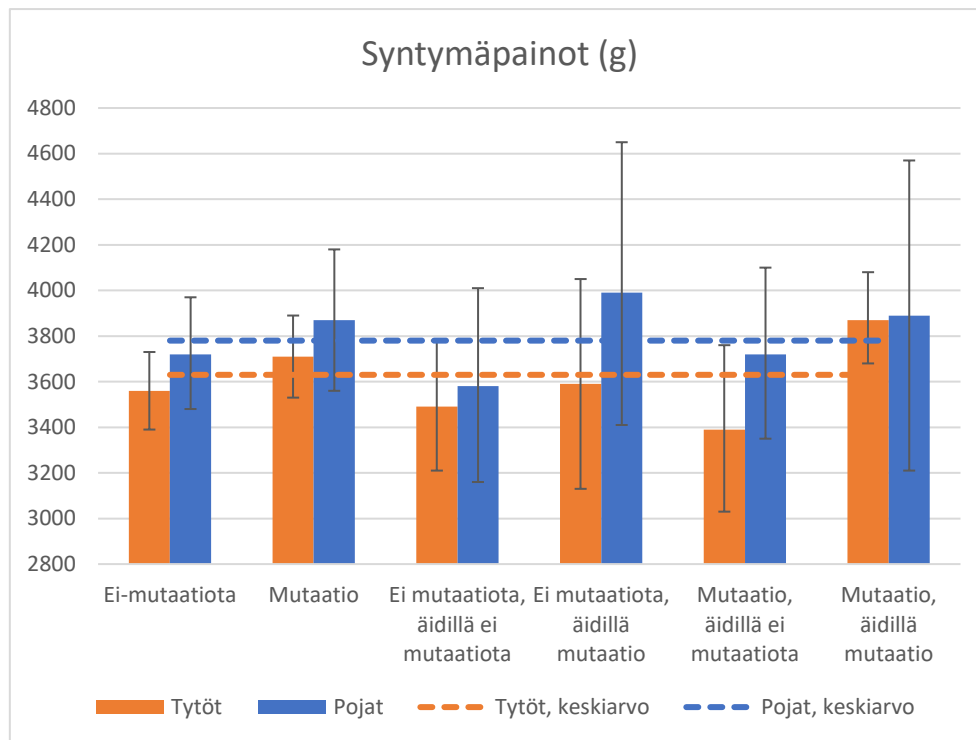
5 Tulokset

Tutkittuja vertailtiin sukupuolen, mutaation kantajuuden ja äidin mutaation kantajuuden suhteen. Jatkossa käytetään termejä kantajat / ei-kantajat. Aineistossa tutkituista 122 henkilöstä oli tiedossa syntymäpituus ja -paino. Syntymäpainojen keskiarvot, keskihajonnat ja luottamusvälit on koottu taulukkoon 2 ja kaavioon 2. Raskauden kestosta ei ollut tietoa. Pojat syntyivät odotetusti tyttöjä painavampina, syntymäpainon keskiarvon ollessa 3 780 g (N = 52, 95 % CI 3 590–3 970). Tyttöillä keskiarvo oli 3 620 g (N = 70, 95 % CI 3 500–3 720). Molemmilla sukupuolilla syntymäpaino ylitti Suomessa syntyvien lasten keskiarvon (pojilla 3 550 g ja tytöillä 3 440 g). [38] Kuten kaaviossa 2 näkyy, kantajat syntyivät suurempina kuin ei-kantajat, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkittävä. Koska äidin kantajastatus vaikuttaa sikiön kasvuun ja kantajaäideillä todennäköisesti on ollut korkeampi keskimääräinen glukoositaso kuin

ei-kantajaäideillä, tulokset eroteltiin äidin kantajastatuksen mukaan. Vertailtaessa kantajia ja ei-kantajia, joiden äidillä ei ollut mutaatiota, kantajien suurempi syntymäpaino näkyi ainoastaan pojilla (ei tilastollisesti merkitsevä), kun taas kantajatyttöjen syntymäpaino oli keskimäärin ei-kantajia matalampi (ei tilastollisesti merkitsevä ero). Äidin kantajuuden vaikutus näkyi odotetusti lasten syntymäpainossa: sekä kantajien että ei-kantajien syntymäpaino oli suurempi, jos äitikin oli kantaja. Suurimpina syntyivät ei-kantaja pojat, joiden äidit olivat kantajia. Heidän keski­syntymä­painonsa oli 3 990 g (N = 9, 95 % CI 3 410–4 650). Pienimpinä syntyivät kantajaty­töt, joiden äidit eivät olleet kantajia. Heidän keski­syntymä­painonsa oli 3 390 g (N = 12, 95 % CI 3 030–3 760). Kantajaty­töt, joiden äiditkin olivat kantajia, syntyivät keskimäärin 3 870 g (N = 21, 95 % CI 3 680–4 080) painavina. Kantajatyttöjen syntymä­painossa oli tilastollisesti merkittävä ero riippuen äidin kantajuudesta (p = 0,012). Tämä oli syntymä­painoja vertailtaessa ainut tilastollisesti merkittävä ero.

	N	Paino keskiarvo (g)	Keskihajonta	95% Luottamusväli	p-arvo
TYTÖT	68	3 620	510	3 500–3 740	0,154
POJAT	52	3 780	670	3 590–3 970	
TYTÖT					
Ei-kantaja	33	3 540	490	3 370–3 710	0,173
Kantaja	35	3 710	530	3 530–3 890	
POJAT					
Ei-kantaja	31	3 720	670	3 480–3 970	0,446
Kantaja	21	3 870	680	3 560–4 180	
TYTÖT					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	17	3 480	460	3 200–3 670	0,51
Ei-kantaja, äiti kantaja	5	3 590	370	3 130–4 050	
Kantaja, äiti ei-kantaja	12	3 390	570	3 030–3 760	0,012*
Kantaja, äiti kantaja	21	3 870	450	3 680–4 080	
POJAT					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	14	3 570	740	3 150–4 000	0,211
Ei-kantaja, äiti kantaja	9	3 990	750	3 410–4 650	
Kantaja, äiti ei-kantaja	9	3 720	490	3 350–4 100	0,619
Kantaja, äiti kantaja	8	3 890	810	3 210–4 570	

Taulukko 2. Tutkittujen syntymäpainojen keskiarvot ja niiden vertailu. P-arvot laskettu t-testillä (ilman Yatesin korjausta). Vertailtu sukupuolien välisiä eroja, mutaation kantajien ja terveiden verrokkien eroja sekä mutaatiota kantavien äitien lasten ja terveiden äitien lasten eroja.



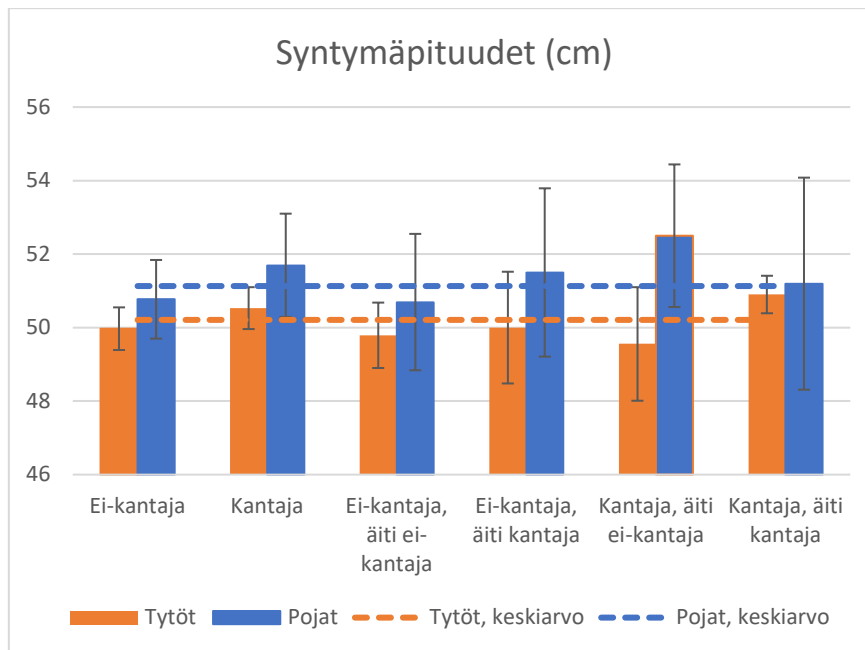
Kaavio 2. Tutkittujen syntymäpainojen keskiarvot ilmaistuna pylväsdiagrammissa. Katkoviivoilla ilmaistu tutkitun joukon painon keskiarvo sukupuolittain. Palkeissa 95 % luottamusvälit mukana.

Tutkittujen syntymäpituuksia vertailtiin vastaavalla metodilla, kuin edellä esitettyjä syntymäpainoja ja tulokset on koottu taulukkoon 3 ja kaavioon 3. Pojat syntyivät keskimäärin tyttöjä pidempinä. Poikien keskimääräinen syntymäpituus oli 51,13 cm (N = 46, 95 % CI 50,30-51,96) ja tyttöjen 50,21 cm (N = 64, 95 % CI 49,82-50,60). Tämä ero oli myös tilastollisesti merkittävä (p-arvo 0,048). Suomessa syntyvien lasten pituuden keskiarvo on pojilla 51,1 cm ja tytöillä 50,3 cm, mitkä vastaavat hyvin tutkittujen keskiarvoja. [39] Kuten kaaviossa 3 näkyy, pisimpinä syntyivät pojat, jotka kantoivat *HNF1A*-mutaatiota ja joiden äiti ei ollut kantaja. Heidän keskipituutensa syntymähetkellä oli 52,5 cm (N = 8, 95 % CI 50,56–54,44). Vastaavasti kuin syntymäpainon kohdalla, lyhimpinä syntyivät kantajatytöt, joiden äidit eivät olleet kantajia. Heidän pituutensa keskiarvo oli 49,56 cm (N = 9, 95 % CI 48,01–51,10). Kun tätä ryhmää verrattiin kantajiin, joiden äiti oli kantaja, saatiin tilastollisesti merkittävä ero

syntymäpituuksissa ($p = 0,026$). Kyseisen verrokkiryhmän tytöt syntyivät keskimäärin 50,90 cm pitkinä ($N = 20$, 95 % CI 50,39–51,41).

	N	Pituus keskiarvo (cm)	Keskihajonta	95% Luottamusväli	p-arvo
TYTÖT	62	50,21	1,57	49,82–50,60	0,048*
POJAT	46	51,13	2,79	50,30–51,96	
TYTÖT					
Ei-kantaja	32	49,97	1,61	49,39–50,55	0,162
Kantaja	30	50,53	1,53	49,96–51,10	
POJAT					
Ei-kantaja	28	50,77	2,76	49,70–51,84	0,276
Kantaja	18	51,69	2,82	50,29–53,10	
TYTÖT					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	17	49,79	1,73	48,90–50,68	0,808
Ei-kantaja, äiti kantaja	5	50,00	1,22	48,48–51,52	
Kantaja, äiti ei-kantaja	9	49,56	2,01	48,01–51,10	0,026*
Kantaja, äiti kantaja	20	50,90	1,08	50,39–51,41	
POJAT					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	13	50,69	3,07	48,84–52,55	0,546
Ei-kantaja, äiti kantaja	9	51,50	2,98	49,21–53,79	
Kantaja, äiti ei-kantaja	8	52,50	2,31	50,56–54,44	0,386
Kantaja, äiti kantaja	8	51,19	3,44	48,31–54,07	

Taulukko 3. Tutkittujen syntymäpituuksien keskiarvot ja niiden vertailu. P-arvot laskettu t-testillä. Vertailtu sukupuolien välisiä eroja, mutaation kantajien ja terveiden verrokkien eroja sekä mutaatiota kantavien äitien lasten ja terveiden äitien lasten eroja.

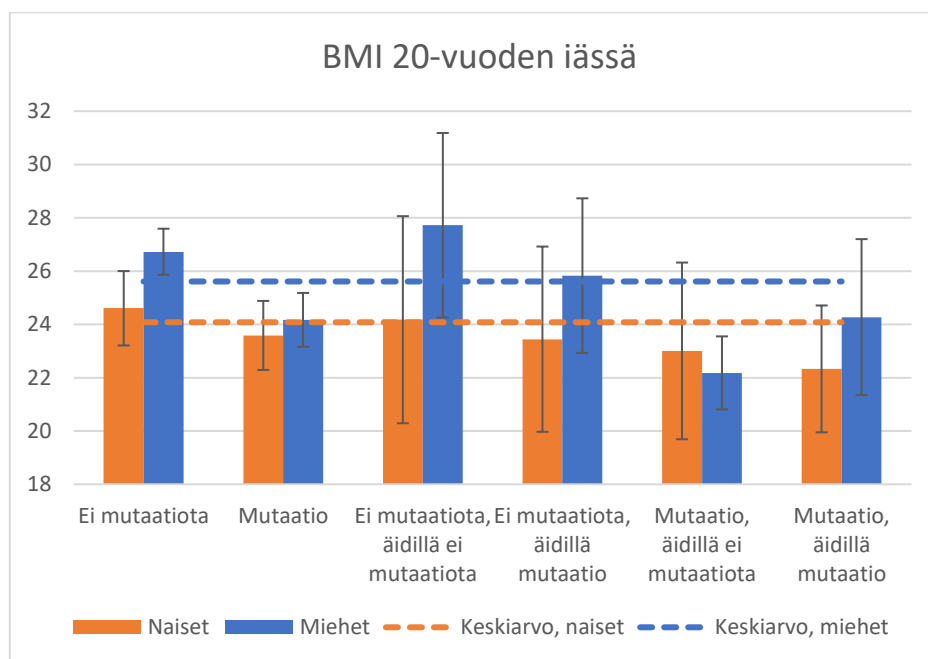


Kaavio 3. Syntymäpituuksien keskiarvojen vertailu sukupuolen, mutaation kantajuuden sekä äidin mutaatio kantajuuden mukaan. Katkoviivat ovat koko tutkitun joukon keskiarvoja (tytöt 50,21 cm, pojat 51,13 cm). Palkeissa ilmaistu myös 95 % luottamusvälit.

Tutkituilta oli pyydetty syntymäpainon ja -pituuden lisäksi aikuispituus ja -paino. Näitä hyödyntäen laskettiin painoindeksit kullekin tutkitulle. Vertailua varten valittiin jokaiselta se painoindeksin arvo, joka oli saatavilla lähimpänä 20 ikävuotta, koska siihen mennessä *HNF1A*-mutaation aiheuttama diabetes on jo valtaosalla mutaation kantajista diagnosoitu [15]. Painoindeksi on myös mielenkiintoinen muuttuja sukupuolten väliseen vertailuun, sillä se ei ole sukupuolesta riippuvainen. Tulokset on kuvattu taulukossa 4 ja kaaviossa 4. Naisten ja miesten painoindeksien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero ($p = 0,01$) painoindeksin ollessa naisilla keskimäärin 24,08 ($N = 108$, 95 % CI 23,14–25,02) ja miehillä 25,61 ($N = 115$, 95 % CI 24,93–26,30). Korkein painoindeksi oli ei-kantajamiehillä, joiden äidit eivät olleet kantajia (BMI 27,07; $N = 11$, 95 % CI 23,61–30,53). Matalin painoindeksi oli kantajamiehillä, joiden äidit eivät olleet kantajia (BMI 22,18; $N = 9$, 95 % CI 20,81–23,55). Vastaavalla ryhmällä naisia oli myös matala painoindeksi, keskimäärin 22,33 ($N = 18$, 95 % CI 19,95–24,71). Sukupuolten välisen eron lisäksi toinen tilastollisesti merkittävä ero saatiin vertaillen kantajamiehiä ei-kantajiin ($p = 0,000193$). Ei-kantajamiesten keskimääräinen painoindeksi oli 26,72 ($N = 65$, 95 % CI 25,86–27,59) ja kantaja miesten 24,17 ($N = 50$, 95 % CI 23,16–25,18).

	N	BMI keskiarvo	Keskihajonta	95% Luottamusväli	p-arvo
NAISET	108	24,08	4,93	23,14–25,02	0,01*
MIEHET	115	25,61	3,72	24,93–26,30	
NAISET					
Ei-kantaja	52	24,61	5,02	23,21–26,00	0,282
Kantaja	56	23,58	4,84	22,29–24,88	
MIEHET					
Ei-kantaja	65	26,72	3,49	25,86–27,59	0,000193*
Kantaja	50	24,17	3,55	23,16–25,18	
NAISET					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	9	24,18	5,05	20,29–28,06	0,749
Ei-kantaja, äiti kantaja	8	23,44	4,16	19,97–26,92	
Kantaja, äiti ei-kantaja	12	23,00	5,21	19,69–26,32	0,722
Kantaja, äiti kantaja	18	22,33	4,79	19,95–24,71	
MIEHET					
Ei kantaja, äiti ei-kantaja	11	27,07	5,15	23,61–30,53	0,729
Ei kantaja, äiti kantaja	10	26,35	4,05	23,45–29,25	
Kantaja, äidillä ei mutaatiota	9	22,18	1,78	20,81–23,55	0,195
Kantaja, äiti kantaja	11	24,27	4,35	21,35–27,20	

Taulukko 4. Vertailtu tutkittujen aikuisiän painoindeksejä (BMI). Käytetty BMI:ta, joka oli kullakin tutkittavalla saatavilla lähinnä ikävuotta 20. Vertailut ryhmät kuten taulukossa 1.

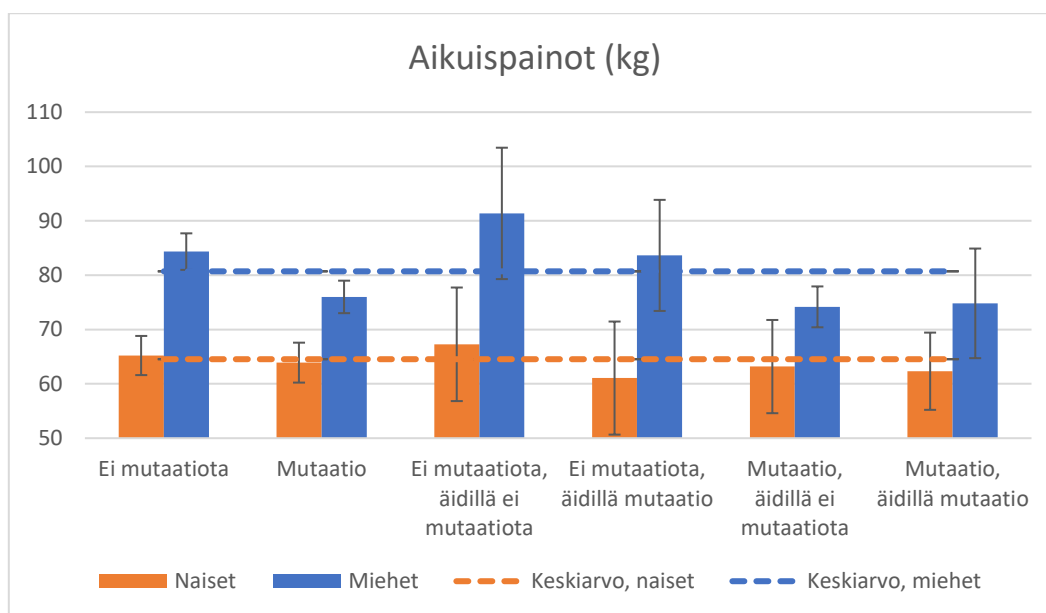


Kaavio 4. Keskiarvot ja 95 % luottamusvälit laskettu käyttäen kunkin tutkitun lähinnä 20 ikävuotta ollutta BMI:ta. Perustasoina koko tutkitun joukon keskiarvo BMI (naisilla 24,08, miehillä 25,61).

Aikuisiän painoja vertailtiin samalla kriteerillä kuin painoindeksejä, eli valittiin lähimpänä 20-ikävuotta mitattu paino. Tulokset on esitetty taulukossa 5 ja kaaviossa 5. Naisten aikuispainon keskiarvo oli 64,54 kg (N = 108, 95 % CI 62,00–67,07) ja miesten 80,71 kg (N = 115, 95 % CI 78,32–83,11). Sukupuolten välillä oli odotetusti tilastollisesti merkittävä ero ($p = 2,87 \text{ E-}17$). Naisista matalin painon keskiarvo oli kantajien ryhmässä, joiden äiditkin olivat kantajia. He painoivat 20-vuotiaana keskimäärin 60,41 kg (N = 18, 95 % CI 53,30–67,51). Naisista painavin ryhmä taas oli päinvastoin se, jossa tutkittu ja heidän äitinsä eivät olleet kantajia. He painoivat keskimäärin 67,28 kg (N = 9, 95 % CI 56,83–77,73). Miehistä matalin paino oli kantajilla, joiden äidit eivät olleet kantajia. He painoivat keskimäärin 74,17 kg (N = 9, 95 % CI 70,41–77,93). Painavimpia olivat ei-kantaja miehet, joiden äidit eivät olleet kantajia. Keskipaino tällä ryhmällä oli 88,65 kg (N = 11, 95 % CI 76,56–100,74).

	N	Painon keskiarvo (kg)	Keskihajonta	95% Luottamusväli	p-arvo
NAISET	108	64,54	13,30	62,00–67,07	2,87 E-17*
MIEHET	115	80,71	12,97	78,32–83,11	
NAISET					
Ei-kantaja	52	65,21	12,95	61,61–68,82	0,613
Kantaja	56	63,91	13,71	60,23–67,58	
MIEHET					
Ei-kantaja	65	84,34	13,56	80,98–87,70	0,000487*
Kantaja	50	76,00	10,53	73,01–78,99	
NAISET					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	9	67,28	13,60	56,83–77,73	0,343
Ei-kantaja, äiti kantaja	8	61,06	12,45	50,66–71,47	
Kantaja, äiti ei-kantaja	12	63,18	13,50	54,60–71,76	0,598
Kantaja, äiti kantaja	18	60,41	14,28	53,30–67,51	
MIEHET					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	11	88,65	18,00	76,56–100,74	0,699
Ei-kantaja, äiti kantaja	10	85,85	14,29	75,63–96,07	
Kantaja, äiti ei-kantaja	9	74,17	4,89	70,41–77,93	0,902
Kantaja, äiti kantaja	11	74,82	15,01	64,73–84,90	

Taulukko 5. Tutkittujen aikuispainojen vertailu. Valittu lähimpänä 20 ikävuotta oleva paino, kuten taulukossa 4.

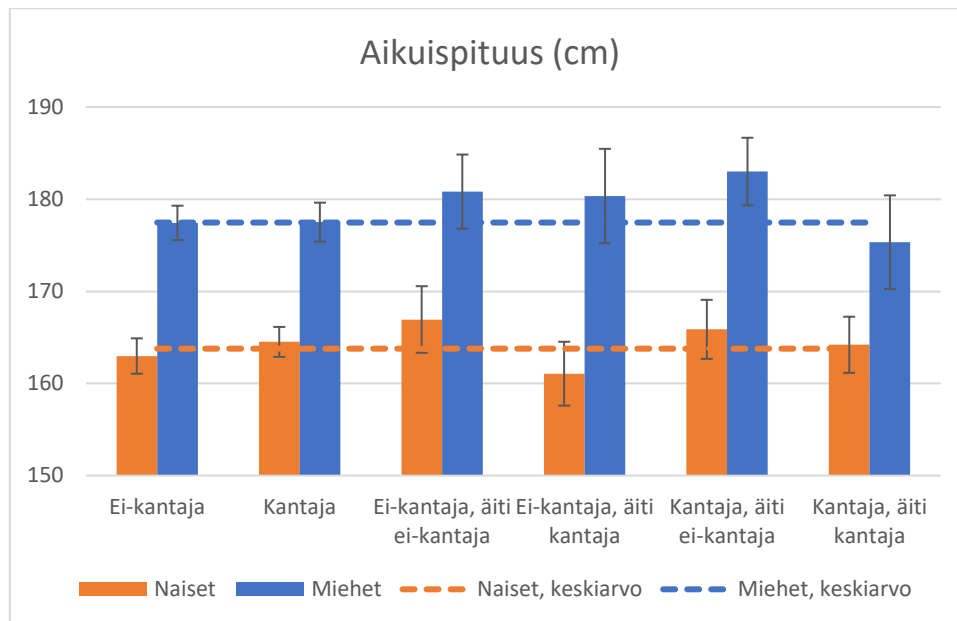


Kaavio 5. Keskiarvot ja 95 % luottamusvälit laskettu käyttäen kunkin tutkitun lähinnä 20 ikävuotta ollutta painoa. Perustasoina koko tutkitun joukon aikuispainojen keskiarvot (naisilla 64,54, miehillä 80,71).

Aikuispituuksia vertailtiin niin ikään samalla periaatteella kuin painoindexiä ja painoa. Tulokset ovat koottuna taulukossa 6 ja kaaviossa 6. Tutkittujen naisten keskipituus oli 163,78 cm (N = 108, 95 % CI 162,54–165,01) ja miesten 177,47 cm (N = 115, 95 % CI 176,09–178,85). Suomalaisten naisten keskipituus 20-vuoden iässä on 167,3 cm ja miehillä 180,7 cm. [39] Näin ollen tutkitut henkilöt olivat keskimääräistä väestöä lyhyempiä. Kuten kaaviosta 6 näkyy, naisista pisimpiä olivat ei-kantajat, joiden äiti ei ollut kantaja. Heidän aikuispituutensa oli 166,94 cm (N = 9, 95 % CI 163,33–170,56). Lyhimpiä naisia olivat ei-kantajat, joiden äiti oli kantaja. Heidän keskipituutensa oli 161,06 cm (N = 8, 95 % CI 157,60–164,53). Näitä kahta ryhmää verrattaessa saatiin tilastollisesti merkittävä ero aikuispituuksien välillä (p = 0,016). Miehistä pisimpiä aikuisena olivat kantajat, joiden äiti ei ollut kantaja. Heillä keskipituutensa oli 183,00 cm (N = 9, 95 % CI 179,33–186,67). Lyhimpiä miehiä olivat kantajat, joiden äiditkin olivat kantajia. Keskipituus tällä ryhmällä oli 175,34 cm (N = 11, 95 % CI 170,25–180,42). Kuten naisilla, myös miehillä näiden kahden ryhmän pituuksien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero (p = 0,017).

	N	Pituus keskiarvo (cm)	Keskihajonta	95% Luottamusväli	p-arvo
NAISET	108	163,78	6,49	162,54–165,01	2,194 E-34 *
MIEHET	115	177,47	7,45	176,09–178,85	
NAISET					
Ei-kantaja	52	162,98	6,89	161,06–164,90	0,220
Kantaja	56	164,52	6,06	162,89–166,14	
MIEHET					
Ei-kantaja	65	177,43	7,52	175,57–179,30	0,952
Kantaja	50	177,52	7,44	175,40–179,63	
NAISET					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	9	166,94	4,71	163,33–170,56	0,016*
Ei-kantaja, äiti kantaja	8	161,06	4,14	157,60–164,53	
Kantaja, äiti ei-kantaja	12	165,88	5,04	162,67–169,08	0,440
Kantaja, äiti kantaja	18	164,21	6,12	161,16–167,25	
MIEHET					
Ei-kantaja, äiti ei-kantaja	11	180,83	5,99	176,80–184,85	0,870
Ei-kantaja, äiti kantaja	10	180,35	7,16	175,23–185,47	
Kantaja, äiti ei-kantaja	9	183,00	4,78	179,33–186,67	0,017*
Kantaja, äiti kantaja	11	175,34	7,57	170,25–180,42	

Taulukko 6. Tutkittujen aikuispituuksien vertailu. Valittu lähimpänä 20 ikävuotta oleva pituus, kuten taulukossa Z.



Kaavio 6. Keskiarvot ja 95 % luottamusvälit laskettu käyttäen kunkin tutkitun lähinnä 20 ikävuotta ollutta pituutta. Perustasoina koko tutkitun joukon aikuispituuksien keskiarvot (naisilla 163,78 cm, miehillä 177,47 cm).

6 Pohdinta

Raskauden aikaisen diabeteksen tiedetään yleisesti vaikuttavan lapsen syntymäpainoon usein mekanismein. Äidin hyperglykemia lisää sikiön omaa insuliinintuotantoa, ja insuliini toimii kasvutekijänä ja vaikuttaa tyypillisesti syntymämittoihin suurentaen niitä. Äidin käyttämällä diabeteslääkityksellä on myös vaikutusta. Raskauden aikana suositetaan tyypillisesti insuliinia ja esimerkiksi MODY-potilailla paljon käytettyjen sulfonyyliureaivalmisteiden tiedetään läpäisevän jonkin verran istukkaa ja siten stimuloivan myös sikiön insuliinin eritystä.

GCK-MODYn, HNF1B-MODYn ja HNF4A-MODYn on kuvattu useissa tutkimuksissa vaikuttavan kantajan syntymäpainoon: GCK ja HNF1B sitä pienentäen ja HNF4A suurentaen [28] [29] [31] [32]. HNF1A-geenin eri variaatioiden kohdalla vastaavia eroja syntymämitoissa ei ole havaittu [36]. Aiemmissa tutkimuksissa mutaation kantajia on verrattu satunnaiseen verrokkiväestöön, mutta me vertasimme kasvua samoihin sukuihin kuuluvilla henkilöillä. *HNF1A*-mutaation kantajien ja heidän terveiden

sukulaistensa välillä ei silti havaittu tässä tutkimuksessa johdonmukaisesti tilastollisesti merkittäviä eroja syntymäpainossa, aikuisiän painossa tai BMI:ssa niillä potilailla, joilla mittoja oli seurattu aikuisikään asti. Alaryhmiä vertaillen kuitenkin havaittiin eroja syntymä- ja aikuismitoissa mutaatiosta riippuen, vaikka nämä eivät olleetkaan tilastollisesti merkittäviä. Aiheen tarkastelu suuremmassa aineistossa voisi jatkossa tuottaa merkitsevämpiä tuloksia. Aiemmin on raportoitu yksittäisiä tapauksia HNF1A-mutaation kantajista, jotka ovat syntyneet makrosomisena ja toisaalta kärsineet hypoglykemiasta lapsuudessa tai jo vastasyntyneenä [34] [33]. Meillä ei ollut tietoa tutkittujen hypoglykemioista.

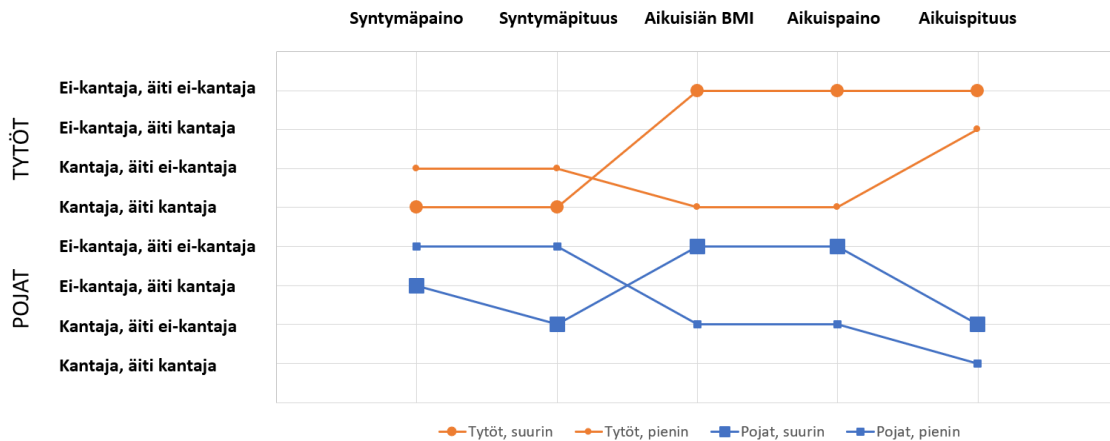
Suurempi merkitys kasvuun on äidin *HNF1A*-mutaatiolla: mutaatiota kantavat äidit ovat taipuvaisia raskaudenaikaiseen hyperglykemiaan ja siten heidän lapsensa syntyvät painavampina. Myös tyttöjen ja poikien välinen ero syntymäpainossa ja -pituudessa tasottui, jos äiti oli mutaation kantaja. Miehillä mutaation kantajien ja ei-kantajien välillä oli merkittävä ero aikuisiän painossa ja BMI:ssa: kantajat olivat selvästi hoikempia. Näiden ryhmien ero syntymäpainossa ei kuitenkaan ollut merkittävä. Aikuisiän matalampi BMI on jo aiemminkin yhdistetty HNF1A-MODY:iin ja muihin MODY-muotoihin diabeteksen diagnoosihetkellä [12] [13].

Alaryhmäanalyyseissä mutaatiota kantavien tyttöjen koko (sekä syntymäpaino että pituus) riippui siitä, oliko äidillä mutaatiota vai ei. Niillä, joiden äiti ei kantanut mutaatiota, oli syntymäpainon keskiarvo 3,39 kg, kun taas mutaatiota kantaneiden äitien työt syntyivät keskimäärin painavampina (3,87 kg; $p = 0,012$). Tämä 3,39 kg painaneiden tyttöjen ryhmä oli myös kaikista tutkituista ryhmistä kevyin ja vastaavasti 3,87 kg painaneet olivat tytöistä painavin ryhmä. Mutaatiota kantavat tytöt, joiden äideillä ei ollut mutaatiota syntyivät 49,56 cm pituisina ja ne, joiden äideillä oli mutaatio, syntyivät pitempinä (50,90 cm; $p = 0,026$). Tämä tukee edellistä tulosta vastaavien alaryhmien syntymäpainoista ja viittaisi siihen, että tyttöjen mutaatiokantajuus vaikuttaa kokonaisuudessaan sikiön kokoon sitä pienentävästi, ei ainoastaan painoon. Tulokset voisivat viitata jo varhain heikentyneeseen haiman endokriiniseen toimintaan, mikä johtaisi pienempään syntymäpainoon ilman raskaudenaikaisen hyperglykemian vaikutusta.

Pojilla painavimpina syntyivät ne, joiden äidit kantoivat mutaatiota, mutta pojat itse eivät kantaneet mutaatiota. Heidän painonsa oli 3,99 kg. Kevyimpiä pojista olivat ne, joilla ei ollut mutaatiota ja joiden äidillä ei ollut mutaatiota (3,57 kg). Ero ei kuitenkaan ollut tilastollisesti merkittävä. Näiden tutkittujen alaryhmien kriteerit täyttänyt joukko oli tosin pieni ($n=12$ ja $n=21$), joten sattuman mahdollisuus tuloksessa on merkittävä. Äidin mutaatiokantajuus odotetusti vaikutti tuloksissa kaikissa alaryhmissä syntymäpainoa nostavana tekijänä, sillä äidin hyperglykemian tiedetään aiheuttavan makrosomiaa. Syntymäpituuksia vertaillen tilastollisesti merkittävä ero oli samojen ryhmien välillä, kuin syntymäpainossakin.

Aikuisiän tuloksia tarkastellessa suuri- ja pienikokoisimmat alaryhmät kääntyivät päinvastaisiksi. Aiemmissa tutkimuksissa on todettu MODY-potilaiden BMI aikuisena matalammaksi kuin verrokkiryhmillä [12] [13]. Meidän analyysissämme naisilla korkein keskimääräinen painoindeksi oli ryhmässä, jossa tutkituilla eikä heidän äideillään ollut mutaatiota, matalin taas ryhmässä, jossa molemmat kantoivat mutaatiota. Tämä on vastaava tulos, mitä aiemmissa tutkimuksissa on kuvattu. Myös miehillä korkein aikuisiän painoindeksi oli ryhmässä, jossa tutkitulla eikä äidillä ollut mutaatiota, ja kevyimpiä olivat ne mutaatiota kantaneet, joiden äidit eivät olleet kantajia. Mutaatiota kantaneiden miesten keskimääräinen painoindeksi oli 24,17 ja ei-kantajien 26,72 ($p=0,000193$).

Kuvassa 5 on esitetty sukupuolittain, missä tutkituista ryhmistä oli suurimmat ja pienimmät keskiarvot tutkittujen muuttujien suhteen. Kuvasta nähdään, miten käyrät vaihtavat puolia siirryttäessä syntymämitoista aikuismittoihin. Aikuispainon suurimmat ja pienimmät keskiarvot olivat sekä naisilla että miehillä samoissa ryhmissä kuin painoindeksit.



Kuva 5. Koottuna kunkin tutkitun muuttujan suhteen, mikä ryhmä oli keskimäärin suurin ja pienin. Käyrien nähdään vaihtavan puolta aikuisikään siirryttäessä. Suurimmat ja pienimmät ryhmät eivät olleet tytöillä ja pojilla samat.

Sukupuolten välillä näyttäisi olevan ero mutaation vaikutuksessa lapsuusiän kasvuun. Tytöillä oma mutaation kantajuus aiheutti suurimman eron syntymähetken ja aikuisiän välillä. Selvin muutos oli ryhmässä, jossa sekä tutkittu että äiti kantoivat mutaatiota. Heillä syntymämitat olivat tutkituista joukoista suurimmat, mutta aikuismitat pienimmät. Pojilla samankaltainen muutos nähdään päinvastaisessa ryhmässä, eli jossa tutkitulla eikä hänen äidillään ollut HNF1A-mutaatiota. He syntyivät kevyempinä, mutta olivat aikuisina suurimpia. HNF1A-mutaation kantajilla tiedetään olevan munuaisissa matalampi glukoosikynnys, mikä voi osaltaan selittää heidän matalampaa painoansa [1].

Havainto *HNF1A*-geenivirhettä kantavien potilaiden matalammasta aikuispainosta voi olla seurausta myös varhain diagnosoidusta diabeteksestä sekä siihen liittyvästä elintapainventiosta. *HNF1A*-MODY puhkeaa tyypillisesti 25 ikävuoteen mennessä, jonka jälkeen kyseiset potilaat ovat terveitä verrokkeja tiiviimmin terveyspalveluiden piirissä. Tämä näkyi tutkimuksessa myös siinä, että mutaatiota kantavista saatiin kattavammat kasvutiedot ja heitä oli seurattu tarkemmin nuoruudessa. Terveillä verrokeilla kasvun seuranta päättyi pääsääntöisesti peruskouluun, yksittäisiä mittauksia oli miehillä armeija-ajalta ja suurella osalla myöhemmin vasta FinnMODY-tutkimukseen osallistumisen yhteydestä.

Kasvutietoihin ei saatu valitettavasti yhdistettyä tietoa tutkittujen henkilöiden glukoositasapainosta. Myös tiedot vanhempien kasvusta olisivat olleet mielenkiintoisia, mutta näitä oli valitettavan vaikea saada kerättyä, joten ne jätettiin pois analyyseista. Muita mahdollisia tunnetusti kasvuun vaikuttavia sairauksia tai ei myöskään huomioitu. Tietoa äitien raskaudenaikaisesta diabeteksen hoitotasapainosta tai mahdollisesta lääkityksestä ei myöskään ollut saatavilla. Aikuispituus ja -paino valittiin tarkasteltaviksi analyyseissä, koska kasvutietoja oli vaihtelevasti saatavilla murrosiän ja pituuskasvun päättymisen ajalta.

Diabeteksen moninaiset vaikutukset kasvavaan sikiöön huomioiden tutkimustuloksemme eivät osoita, että *HNF1A*-geenivirhe vaikuttaisi merkittävästi syntymäpainoon ja lapsen myöhempään kasvuun. Tulos on linjassa aiempien tutkimustulosten kanssa. Suurempi vaikutus kasvuun oli äidin geenivirheen kantajuudella. Toisaalta geenivirhettä kantaneiden tutkittujen aikuispaino ja -BMI olivat matalampia. Varhaisten erojen löytäminen mutaation kantajien ja ei-kantajien välillä voisi toimia ennustavana tekijänä mahdollisen myöhemmin kehittyvän diabeteksen osalta. Aikaisempi diagnoosiin pääseminen parantaa diabeteksen hoitotasapainoa ja vähentää komplikaatioiden kehittymistä.

HNF1A-diabeteksestä on laadittu suositus raskaudenaikaisesta seurannasta muiden yleisimpien MODY-tyyppien ohella. [41] Hoitolinjat noudattelevat suosituksia tyypin 1 diabeteksen raskaudenaikaisesta hoidosta. *HNF1A*-äideillä tablettimuotoinen lääkitys pyritään vaihtamaan ateriainsuliiniin jo ennen raskautta. Osa tarvitsee myös pitkävaikutteisen insuliinin hyvän hoitotasapainon saavuttamiseksi. Insuliiniannokset ovat tyyppillisesti paljon pienempiä, kuin tyypin 1 diabeteksen hoidossa. Raskauden ensimmäisen trimesterin jälkeen viikosta 12 eteenpäin, voidaan glimepiridin käyttöä harkita, joskaan tästä ei Suomessa ole paljoa kokemusta. Kuten muissakin diabeetikoiden raskauksissa, myös *HNF1A*-äitien raskauksissa sikiön kasvua seurataan ultraäänitutimuksilla ja synnytys käynnistetään tarvittaessa aikaisemmin.

7 Johtopäätökset

- Lapsen HNF1A-geenivirheen yhteyttä suurempaan syntymäpainoon ei voitu vahvistaa mutta otoskoon vuoksi ei myöskään sulkea pois. HNF1A-geenivirhe ei kuitenkaan tässä aineistossa näyttänyt vaikuttavan merkittävästi syntymäpainoon tai -pituuteen. Äidin mutaationkantajuus vaikutti odotetusti syntymäpainoa nostavana tekijänä. Mutaation kantajat olivat aikuisena hoikempia kuin verrokkiryhmät, mikä on samansuuntainen tulos kuin aiemmissa tutkimuksissa.
- Alaryhmäanalyyseissa merkittäviä eroja oli tyttöjen syntymäpainossa ja -pituudessa: mutaatiota kantaneiden tyttöjen syntymämitat olivat suurimmat, jos myös äiti kantoi mutaatiota ja ei-kantaja äitien tytöt olivat pienimpiä.
- Miehillä mutaation kantajien merkittävästi pienempi aikuispaino ja -BMI ovat todennäköisemmin seurausta tiiviimmästä kontaktista terveydenhuoltoon ja kiinnostuksesta omia elintapoja kohtaan. Myös mahdollinen insuliinin puute aikuisiässä diabeteksen puhjetessa ja tiedossa oleva taipumus menettää glukoosia virtsan kautta ovat voineet vaikuttaa painoa alentavasti. Näistä ei kuitenkaan ollut tutkittujen osalta saatavilla tietoa.

8 Kiitokset

Suuret kiitokset syventävän tutkielman valmistumisesta kuuluvat ohjaajalleni Tiinamaija Tuomelle sekä lähiohjaajille Päivi Miettiselle ja Jarno Kettuselle hyvästä perehdytyksestä aiheeseen, selkeistä ohjeista ja hyvästä tuesta. Kiitokset Leena Sarelinille kattavasta perehdytyksestä Pietarsaaren ja sen lähialueen toimintaan sekä arkistoihin. Kiitos Keski-Pohjanmaan sosiaali- ja terveystaloustieteen tutkimuskeskukseen Soiten sihteereille ja arkistinhoitajille Marjaana Nikkarkoskelle, Carita Peltokankaalle, Minna Humaljoelle suuresta vaivannäöstä kasvutietojen etsimisessä ja toimittamisesta arkistojen uumenista. Kiitän yhtä lailla myös perustaloustieteen tutkimuskeskusta Kallion ja Selänteen henkilökuntaa suuresta vaivannäöstä ja avusta kasvutietojen keräämisessä kunnanarkistoista. Kiitos Kokkolan, Lappajärven, Sievin, Kurikan, Perhon, Toholammen,

Jyväskylän, Ylivieskan, Haapajärven, Seinäjoen, Vimpelin, Lestijärven, Reisjärven, Pietarsaaren, Pieksämäen ja Kinnulan kaupunkien ja kuntien sihteereille yhteistyöstä, tietojen toimittamisesta ja tarvittaessa ohjaamisesta eteenpäin ottamaan yhteyttä oikeisiin arkistoihin. Viimeisenä kiitos puolisololleni Aaro Kasurille, joka auttoi omien projektiansa lomassa tarvittaessa löytämään punaisen langan, kun olin sen hukannut.

Lähdeluettelo

- [1] P. Miettinen ja T. Tuomi, "MODY-diabetes - yksigeeninen haiman beetasolujen kehitys- ja toimintahäiriö," *Duodecim*, pp. 49-58, 2012.
- [2] D. S. Gardner and E. Shyong Tai, "Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY)," *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*, Singapore, 2012.
- [3] K. N. S. A. B. A. G. U. S. T. H. S. R. M. Parveena Firdous, "Genetic Testing of Maturity-Onset Diabetes of the Young Current Status and Future Perspectives," *Frontiers in Endocrinology*, nro 9, p. 253, 2018.
- [4] L. Dunkel, T. Sane ja M. Välimäki, *Endokrinologia*, Duodecim, 2009.
- [5] H. I. R. H. M. A. N. P. Vesterhus M, "Reduced pancreatic volume in hepatocyte nuclear factor 1A-maturity-onset diabetes of the young.," *J Clin Endocrinol Metab*, osa/vuosik. 93, nro 9, pp. 3505-9, 2008.
- [6] W. F. Boron and E. L. Boulpaep, *Medical physiology*, Saunders Elsevier, 2012.
- [7] M. Koulou ja E. Mervaala, *Farmakologia ja toksikologia*, Medicina, 2012.
- [8] S. S. y. j. D. L. a. t. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, "Käypä hoito," *Duodecim*, 22 3 2016. [Online]. Available: http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/avaa?p_artikkeli=hoi50056&p_haku=diabetes. [Haettu 25 7 2017].
- [9] P. T. Lager S, "Regulation of Nutrient Transport across the Placenta," *Journal of Pregnancy*, 2012.
- [10] C. Pihoker, L. K. Gilliam, S. Ellard, D. Dabelea, C. Davis, L. M. Dolan, C. J. Greenbaum, G. Imperatore, J. M. Lawrence, S. M. Marcovina, E. Mayer-Davis, B. L. Rodriguez, A. A. Steck, D. E. Williams and A. T. Hattersley, "Prevalence, Characteristics and Clinical Diagnosis of Maturity Onset Diabetes of the Young Due to Mutations in HNF1A, HNF4A, and Glucokinase: Results From the SEARCH for Diabetes in Youth," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, vol. 98, no. 10, pp. 4055-4062, 2013.
- [11] J. & P. T. Kleinberger, "Undiagnosed MODY: Time for Action," *Curr Diab Rep*, 2015.
- [12] G. S. W. X. C. X. X. G. W. Y. J. Z. L. X. J. L. M. L. W. Z. S. Z. X. L. Y. Z. L. Z. Y. L. Y. R. Q. H. X. G. X. Z. X. Z. R. C. L. W. F. W. Q. H. M. H. X. J. L. Ma Y, "New clinical screening strategy to distinguish HNF1A variant-induced diabetes from young early-onset type 2 diabetes in a Chinese population.," *BMJ Open Diabetes Res Care*, osa/vuosik. 8, nro 1, 2020.

- [13] S.-M. C. D.-L. D. R. R. M. F. C. C. T. J. B.-C. C. Donath ja M. D. S. G. o. t. S. F. d. Diabète, "Next-generation sequencing identifies monogenic diabetes in 16% of patients with late adolescence/adult-onset diabetes selected on a clinical basis: a cross-sectional analysis," *BMC Medicine*, osa/vuosik. 17, nro 132, 2019.
- [14] D. R. d. a. t. C. f. M. G. a. t. U. o. E. M. School and Royal Devon and Exeter Hospital, "Diabetes Genes," [Online]. Available: <http://www.diabetesgenes.org/content/hepatic-nuclear-factor-1-alpha-hnf1a>. [Accessed 26 7 2017].
- [15] E. S. McDonald TJ, "Maturity onset diabetes of the young: identification and diagnosis," *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*, osa/vuosik. 50, nro 5, pp. 403-415, 2013.
- [16] S. J. S. E. B. S. J. K. H. H. R. K. C. A. M. T. M. F. P. R. N. A. T. H. a. M. N. W. Hana Lango Allen, "Polygenic Risk Variants for Type 2 Diabetes Susceptibility Modify Age at Diagnosis in Monogenic HNF1A Diabetes," *Diabetes*, osa/vuosik. 59, nro 1, pp. 266-271, 2009.
- [17] S. M. F. T. B. M. E. S. H. A. Stride A, "Intrauterine Hyperglycemia Is Associated With an Earlier Diagnosis of Diabetes in HNF-1a Gene Mutation Carriers," *Diabetes Care*, osa/vuosik. 25, nro 12, pp. 2287-91, 2002.
- [18] W. J. A. A. P. M. N. M. M. D. A. R. S. K. A. Klupa T, "Determinants of the Development of Diabetes (Maturity-Onset Diabetes of the Young-3) in Carriers of HNF-1a Mutations," *Diabetes Care*, osa/vuosik. 25, nro 12, pp. 2292-2301, 2002.
- [19] S. E. P. C. L. S. M. S. M. S. a. A. T. H. Amanda Stride, "β-Cell Dysfunction, Insulin Sensitivity, and Glycosuria Precede Diabetes in Hepatocyte Nuclear Factor-1α Mutation Carriers," *Diabetes Care*, osa/vuosik. 28, nro 7, pp. 1751-1756, 2005.
- [20] S. B. M. P. K. S. R. R. E. D. A. M. M. B. K. C. S. E. M. M. Byrne, "Successful maintenance on sulphonylurea therapy and low diabetes complication rates in a HNF1A–MODY cohort," *Diabetic Medicine*, vol. 33, no. 7, pp. 976-984, 2016.
- [21] W. I. o. Science, "GeneCards," [Online]. Available: <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HNF1A>. [Accessed 24 7 2017].
- [22] A. Saari, *Modern methods for auxological screening of growth disorders in children*, Kuopio: University of Eastern Finland, 2015.
- [23] M.-T. Saha ja H. L. Lenko, *Lapsen kasvu - mitä kasvukäyrät kertovat?*, Pfizer Oy.
- [24] L. Dunkel, "Normaali ja poikkeava kasvu," tekijä: *Endokrinologia*, Duodecim, 2010.
- [25] M. Ojaniemi, "Terveysportti, Lääkärin tietokannat," Duodecim, 19 5 2016. [Online]. Available: http://www.terveysportti.fi/dtk/ltk/koti?p_artikkeli=ykt00673&p_haku=kasvu. [Haettu 31 7 2017].
- [26] B. A. C. A. H. A. Shepherd M, "Management of sulfonylurea-treated monogenic diabetes in pregnancy: implications of placental glibenclamide transfer," *Diabet Med*, osa/vuosik. 34, nro 10, pp. 1332-1339, 2017.
- [27] O. Nyunt, J. Y. Wu, I. N. McGown, M. Harris, T. Huynh, G. M. Leong, D. M. Cowley and A. M. Cotterill, "Investigating Maturity Onset Diabetes of the Young," *The Clinical Biochemist Reviews*, vol. 30, no. 2, pp. 67-74, 2009.
- [28] S. M. group, "Mutations in GCK and HNF-1alpha explain the majority of cases with clinical diagnosis of MODY in Spain," *Clinical Endocrinology*, osa/vuosik. 67, nro 4, pp. 538-546, 2007.
- [29] A. Hattersley, G. Velho and P. Froguel, "Maternal diabetes alters birth weight in glucokinase-deficient (MODY2) kindred but has no influence on adult weight, height, insulin secretion or insulin sensitivity," *Diabetologia*, vol. 43, pp. 1060-1063, 2000.
- [30] T. Rönnemaa ja R. Kaaja, "MODY-diabetes ja raskaus," *Duodecim*, osa/vuosik. 129, nro 22, pp. 2322-3, 2013.

- [31] E. Edghill, C. Bingham, A. Slingerland, J. Minton, C. Noordam, S. Ellard and A. Hattersley, "Hepatocyte nuclear factor-1 beta mutations cause neonatal diabetes and intrauterine growth retardation: support for a critical role of HNF-1beta in human pancreatic development.," *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, vol. 23, no. 12, pp. 1301-6, 2006.
- [32] P. ER, S. Boj, A. Steele, T. Barrett, K. Stals, J. Shield, S. Ellard, J. Ferrer ja A. Hattersley, "Macrosomia and hyperinsulinaemic hypoglycaemia in patients with heterozygous mutations in the HNF4A gene," *PLoS Medicine*, nro 4, p. 118, 2007.
- [33] O. Bitterman, D. Iafusco, N. Tinto and A. Napoli, "A dizygotic twin pregnancy in a MODY 3-affected woman," *Acta Diabetologica*, vol. 53, pp. 849-852, 2016.
- [34] P. Dusátkova, S. Pruhová, Z. Sumnik, S. Kolousková, B. Obermannová, O. Cinek and J. Lebl, "HNF1A mutation presenting with fetal macrosomia and hypoglycemia in childhood prior to onset of overt diabetes," *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, vol. 24, no. 5-6, pp. 377-379, 2011.
- [35] B. K. S. C. D. L. D. Tung JY, "Clinical heterogeneity of hyperinsulinism due to HNF1A and HNF4A mutations.," *Pediatric Diabetes*, osa/vuosik. 19, nro 5, pp. 910-916, 2018.
- [36] S. A. U. T. H. K. A. A. M. M. K. B.-J. O. P. Søren K. Rasmussen, "Variability of the Insulin Receptor Substrate-1, Hepatocyte Nuclear Factor-1α (HNF-1α), HNF-4α, and HNF-6 Genes and Size at Birth in a Population-Based Sample of Young Danish Subjects," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, osa/vuosik. 85, nro 8, p. 2951–2953, 2000.
- [37] U. o. Helsinki, "Botnia study," University of Helsinki, 5 9 2019. [Online]. Available: <https://www.helsinki.fi/en/researchgroups/genetic-and-metabolic-characterization-of-diabetes>. [Haettu 14 11 2019].
- [38] V. E. K. S. G. M. Heino A, "Perinataaltilasto – synnyttäjät, synnytykset ja vastasyntyneet 2017," THL, 2018.
- [39] I.-S. y. j. K. y. sairaala, "Uudet kasvukäyrät," 1 1 2011. [Online]. Available: <http://kasvukayrat.fi/paperikayrat/>. [Haettu 17 9 2019].

Liitteet

Liite 1 – Suostumuslomake + kirje

Hei!

Olet aiemmin osallistunut Botnia-tutkimukseen tai siihen liittyvään FinnMODY-tutkimukseen, kiitokset! Pyrimme tutkimaan kaikki Suomen MODY- ja MIDD-diabetesta sairastavat ja heidän sukulaisensa selvittääksemme kuinka yleisiä nämä diabetesmuodot ovat, millaisia piirteitä niihin liittyy ja missä määrin potilaille kehittyy diabeteksen lisäsairauksia. Tarkoituksena on myös kehittää harvinaisten diabetesmuotojen selvittelyä, seuranta ja hoitoa.

Keräämme nyt kasvutietoja (pituus ja paino) MODY-diabeetikoilta ja heidän sukulaisiltaan. Tarkoituksena on selvittää, kuinka MODY-diabetes vaikuttaa kasvuun ja painon kehittymiseen elinkaaren aikana. Osalta olemme jo saaneet tietoja (kopio neuvolakortista ja kouluterveydenhuollon papereista), mutta suurelta osalta nämä tiedot vielä puuttuvat. Pyydämme nyt suostumustasi kasvutietojesi selvittämiseen. Tietoja haettaisiin syntymäpaikkakunnalta ja lapsuuden ajan paikkakunnilta neuvolasta, koulu- ja opiskelijaterveydenhuollosta.

Jos annat luvan kasvutietojesi selvittämiseen, pyydämme ystävällisesti täyttämään tiedot ja allekirjoittamaan oheisen suostumuslomakkeen. Suostumuslomake palautetaan meille oheisessa kirjekuoressa, jonka postimaksu on maksettu. Jollet tiedä tai muista kaikkia tietoja, voit täyttää ja palauttaa lomakkeen myös vajaana.

Jos haluat tietää lisää tutkimuksesta, älä epäröi lähettää meille sähköpostia finn-mody@helsinki.fi tai jättää viestiä numeroon 09 471 71907. Botnia- ja FinnMODY-tutkimuksista voi myös lukea osoitteesta www.botnia-study.org/finnmody.

Terveisin



Tiinamaija Tuomi
sisätautien ja endokrinologian erikoislääkäri
dosentti



Jarno Kettunen
tutkijalääkäri
finnmody@helsinki.fi



Iina Elfving
LK, tutkija

FINNMODY-
Monogeeninen diabetes Suomessa

Suostumus

Olen lukenut tutkittavan tiedotteen ja katson ymmärtäneeni tekstin sisällön. Hyväksyn tutkimusehdot ja suostun vapaaehtoisesti tutkimukseen. Minulla on oikeus keskeyttää tutkimus milloin tahansa ilman seuraamuksia.

Annan tutkimusryhmälle luvan selvittää itsestäni kasvutietoja (rasti ruutuun).

Kyllä [] Ei []

Annan tutkimusryhmälle myös luvan tarvittaessa ottaa minuun yhteyttä mahdollisia jatkotutkimuksia varten (rasti ruutuun).

Kyllä [] Ei []

Päiväys _____

Nimi _____

Syntymäaika _____

Osoite _____

Postinumero _____

Puhelinnumero _____

Sähköposti _____

Tutkittavan allekirjoitus _____

FINNMODY-
Monogeeninen diabetes Suomessa

Suostumus

Olen lukenut tutkittavan tiedotteen ja katson ymmärtäneeni tekstin sisällön. Hyväksyn tutkimusehdot ja suostun vapaaehtoisesti tutkimukseen. Minulla on oikeus keskeyttää tutkimus milloin tahansa ilman seuraamuksia.

Annan tutkimusryhmälle luvan selvittää itsestäni kasvutietoja (rasti ruutuun).

Kyllä [] Ei []

Annan tutkimusryhmälle myös luvan tarvittaessa ottaa minuun yhteyttä mahdollisia jatkotutkimuksia varten (rasti ruutuun).

Kyllä [] Ei []

Päiväys _____

Nimi _____

Syntymäaika _____

Osoite _____

Puhelinnumero _____

Sähköposti _____

Tutkittavan allekirjoitus _____

Tutkimusprojektin edustajan allekirjoitus _____

Täytä alla olevat kohdat kasvatustietojen keräämistä varten:

Syntymäpaikkakunta _____; sairaala _____

Syntymäpaino _____; syntymäpituus _____;

raskausviikko _____

Neuvola 1 _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Neuvola 2 _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Neuvola 3 _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Neuvola 4 _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 1a (ala-aste/-koulu/kansakoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 1b (ala-aste/-koulu/kansakoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 1c (ala-aste/-koulu/kansakoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 2a (yläaste/-koulu/oppikoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 2b (yläaste/-koulu/oppikoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 2c (yläaste/-koulu/oppikoulu) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 3a (ammattikoulu/lukio) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 3b (ammattikoulu/lukio) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)

Koulu 3c (ammattikoulu/lukio) _____ (Nimi ja/tai paikkakunta)